

Universitätsspital Zürich
Departement Medizinische Radiologie
Vorsteher: Prof. Dr. med. B. Marinček
Klinik und Poliklinik für Radio-Onkologie
Direktor: Prof. Dr. med. U. M. Lütolf

Arbeit unter Leitung von Frau Dr. med. C. Linsenmeier

**Stereotaktische Radiotherapie von
Vestibularisschwannomen am UniversitätsSpital Zürich
zwischen 1995 und 2006:
Resultate - Toxizität**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Fabia Schär
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. U. M. Lütolf
Zürich 2008

INHALTSVERZEICHNIS

1. ZUSAMMENFASSUNG.....	4
2. EINLEITUNG	5
2.1. Das Vestibularisschwannom	5
2.2. Neurofibromatose Typ II (NF2).....	7
2.3. Symptome des Vestibularisschwannomes	7
2.4. Diagnostik	8
2.5. Therapiemöglichkeiten	10
2.5.1. Mikrochirurgie.....	10
2.5.2. Radiochirurgie	10
2.5.3. Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (FSRT)	10
2.5.4. „Wait and See“	11
2.6. Strahlenwirkung.....	12
3. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	13
3.1. Patienten	13
3.2. Tumorcharakteristika	16
3.3. Behandlungsplanung und Therapiedurchführung	16
3.4. Statistik und Testverfahren.....	18
4. ERGEBNISSE	19
4.1. Follow-up.....	19
4.2. Radiographisches Tumoransprechen.....	21
4.3. Tumorkontrolle	22
4.4. Erhalt des Gehörs	23
4.5. Fazialisfunktion.....	24
4.6. Trigemini-funktion	25
4.7. Weitere Symptome.....	26
4.8. Akute Nebenwirkungen während der FSRT	27
5. FALLBESCHREIBUNG	28
6. DISKUSSION	30
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	34
8. DANKSAGUNG	39
9. LEBENSLAUF	40

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

VS	=	Vestibularisschwannom
NF2	=	Neurofibromatose Typ II
FSRT	=	fraktionierte stereotaktische Radiotherapie
MRT	=	MRI = Magnetresonanztomographie
CT	=	Computertomographie
LINAC	=	Linearbeschleuniger (linear accelerator)
RS	=	Radiochirurgie (Radiosurgery)
GRS	=	Gardner-Robertson-Klassifikation (Gardner-Robertson-Scale)
HBI	=	House-Brackmann-Index
PTV	=	Planungszielvolumen
MV	=	Megaelektronenvolt, Energieeinheit
Gy	=	Gray, Energiedosis (= 1 J/kg, absorbierte Energie pro Masse)

1. ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund. Das Vestibularisschwannom ist der häufigste Tumor im Kleinhirnbrückenwinkel und erscheint mit einer Inzidenz von 0.95 bis 2 pro 100'000 Personen. Dieser gutartige, langsam wachsende Tumor entsteht aus den Schwann'schen Zellen des N. vestibulocochlearis. Das Vestibularisschwannom kann sich spontan bilden oder im Zusammenhang mit einer Neurofibromatose Typ II auftreten. Seit 1995 wird am UniversitätsSpital Zürich die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie als Behandlungsmethode für Vestibularisschwannome angewandt. Die Bestrahlung zeigt eine hohe Tumorkontrolle mit geringer Schädigung der kranialen Nerven. Die Therapieresultate des UniversitätsSpitals Zürich werden hier in Form einer retrospektiven Datenanalyse dargestellt. Dabei wird besonderes Augenmerk auf die Bewahrung des Gehörs sowie auf die Erhaltung der Funktionen des N. facialis und des N. trigeminus gelegt. Die akute Toxizität der Therapie ist ebenfalls von Interesse.

Methoden. Von Mai 1995 bis Oktober 2006 wurden 17 Patienten wegen eines Vestibularisschwannomes mit einem Linearbeschleuniger fraktioniert stereotaktisch bestrahlt. Eine Patientin wurde aus dem Kollektiv ausgeschlossen, da die Radiotherapie wegen der Feldgrösse 3D-konformal durchgeführt wurde. Die verbleibenden 16 Patienten waren median 54.4 Jahre alt, zwei davon litten an Neurofibromatose Typ II. Der mediane Tumordurchmesser betrug 20.5 mm (5 – 43 mm), das Follow-up median 37 Monate (3 – 128 Monate). Die Patienten erhielten eine mediane totale Dosis von 54 Gy (25 – 62.7 Gy). Die Einzeldosen betrugen zwischen 1.8 und 5 Gy. Es wurde meist mit 5 verschiedenen Feldern bestrahlt. Evaluiert wurden die Tumorgösse, das Hörvermögen, die Fazialis- und Trigeminafunktion sowie weitere assoziierte Symptome wie zum Beispiel Schwindel, Tinnitus, Sehstörung und Gleichgewichtsstörung. Ausserdem wurden die akuten Nebenwirkungen (Toxizität) der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie untersucht.

Resultate. Das 2- und 5-Jahresüberleben ohne Tumorprogression liegt bei 68.8%. Zwei Patienten hatten vor der Therapie auf der betroffenen Seite ein alltagsdienliches Gehör, welches beide verloren. Die Erhaltung des Gehörs liegt nach 2 und 5 Jahren bei 44.4%, respektive bei 22.2%. Bei drei Patienten verschlechterte sich die Funktion des N. facialis innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Behandlung, die 2- und 5- Jahresraten der Erhaltung der Fazialisfunktion liegen beide bei 76.6%. Ein Patient erlitt ein Neuauftreten einer Trigeminauralgie, die 2- und 5-Jahres-Funktionserhaltungsraten liegen hier bei 93.8%. Als akute Nebenwirkungen der Therapie traten Müdigkeit (7 Patienten), Kopfschmerz (6 Patienten), Nausea beziehungsweise Erbrechen (5 Patienten), Hörverschlechterung (3 Patienten), Sehstörung (1 Patient) und das Neuauftreten einer Trigeminauralgie (1 Patient) auf. Bei einem Patienten mit Neurofibromatose Typ 2 wurde drei Monate nach der Radiotherapie das Vestibularisschwannom wegen progredientem Wachstum reseziert.

Interpretation. 70 % der Patienten zeigen 2 und 5 Jahre nach Therapie einen stabilen Tumor. Wegen der kleinen Patientenzahl ist das Ergebnis jedoch mit Vorsicht zu sehen und es ist damit zu rechnen, dass eine höhere Patientenzahl das Ergebnis verändern würde. Die akute Toxizität der Therapie war gering und es traten keine Zweitumoren oder maligne Transformationen auf.

2. EINLEITUNG

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand einer retrospektiven Datenanalyse die klinischen Ergebnisse (Outcome) bei der Behandlung von Vestibularisschwannomen mittels fraktionierter stereotaktischer Radiotherapie am UniversitätsSpital Zürich darzustellen.

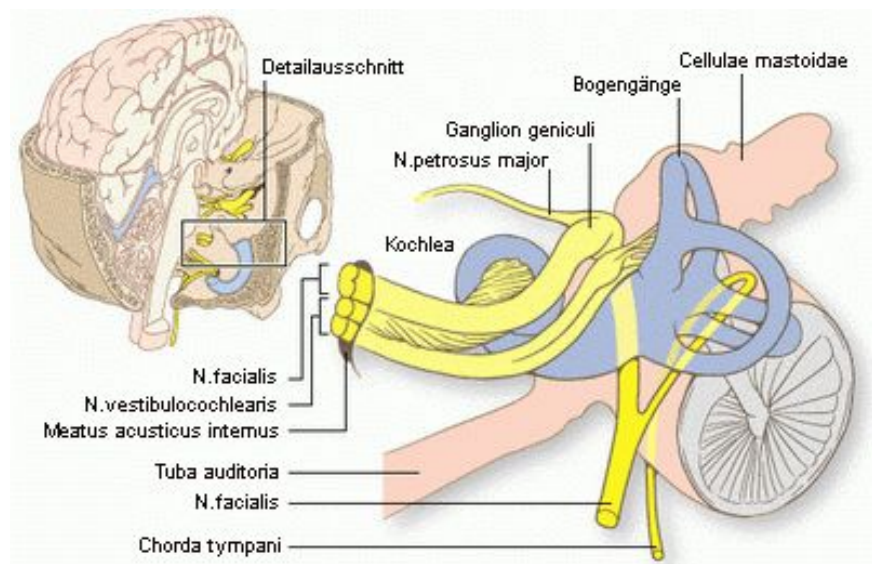
2.1. Das Vestibularisschwannom

Das Vestibularisschwannom (VS) ist ein gutartiger Tumor, der aus den Schwann'schen Zellen der Nervenscheide des N.vestibulocochlearis hervorgeht (Abbildung 1-2). In den meisten Fällen entspringt er dem inferioren Ast, häufig mit dem Ganglion scarpae (vestibulare) im distalen Teil des Meatus acusticus internus als Ausgangspunkt [1, 2].

Es können laterale Tumore (im Meatus acusticus internus) von medialen Tumoren (intrakraniell, im eigentlichen Kleinhirnbrückenwinkel) unterschieden werden [3]. Laterale Tumore werden oft früh entdeckt wegen der auftretenden Hörstörung, während mediale Tumoren etwas grösser werden können bis zur Verursachung von Symptomen, und somit eher zu verspäteter Diagnose führen. Wird ein Tumor im Kleinhirnbrückenwinkel gefunden, so ist es zu

Abbildung 1.

Schematische Darstellung des Verlaufs des N.vestibulocochlearis vom Innenohr zum Hirnstamm. Besonders zu beachten ist die Nähe zum N.facialis. (Quelle: http://www.medicalook.com/human_anatomy/organs/Vestibulocochlear_nerve.html, 14.04.2008)

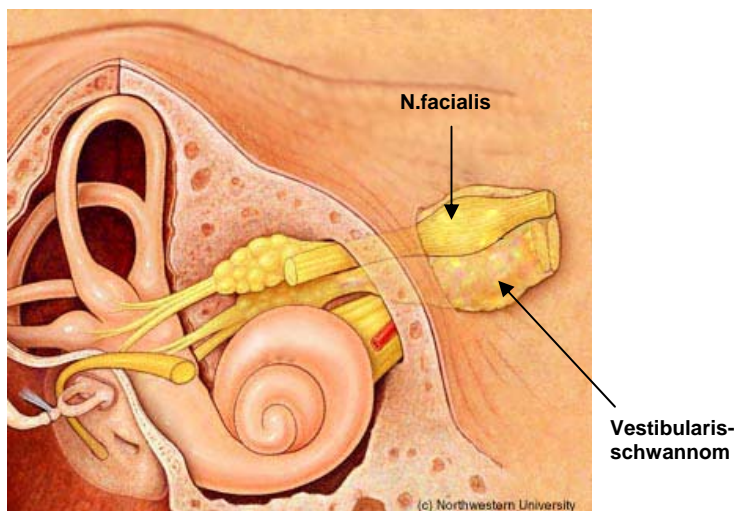


zirka 90% ein VS [4]. Aufgrund seiner Lage entstanden zahlreiche, mehr oder weniger gebräuchliche Synonyme wie Akustikusneurinom, Oktavusneurinom, Schwann-Zell-Tumor, Schwannom und Neurilemmom. Vestibularisschwannome machen schätzungsweise 8% der intrakraniellen Tumore aus mit einer totalen Inzidenz von 0.95 bis 2 pro 100'000 Individuen [5-8]. Der Tumor tritt leicht häufiger bei Frauen auf, eine Seitendominanz besteht nicht [9]. VS entstehen sporadisch oder im Rahmen einer Neurofibromatose Typ II (NF2). Beim sporadisch auftretendem VS liegt das Erkrankungsalter typischerweise in der vierten und fünften Lebensdekade, mithin liegt auch das mittlere Alter bei Diagnose in verschiedenen Studien zwischen 46 und 58 Jahren [10-14]. Man kann die Tumore anhand einer Bildgebung mit MRT unterteilen in einen zystischen und einen soliden Typ. Dies hat keinen direkten Einfluss auf die Therapie, kann jedoch etwas über die zu erwartende Tumorkontrolle nach der

fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie (FSRT) aussagen, welche beim soliden Typ besser ausfällt [15]. Allgemein wachsen VS langsam, jedoch nicht unbedingt linear. Einen Zeitraum der Grössenstabilität impliziert noch keine Tumorkontrolle auf lange Sicht, genau deswegen ist eine Überwachung über längere Zeit unabdingbar. Es sind Fälle mit spontaner Tumorrückbildung sowie auch mit rapidem aggressiven Wachstum bekannt [16, 17]. Die WHO stuft das Vestibularisschwannom als niedriggradigen Tumor (Grad I) mit geringer Malignität ein [18].

Abbildung 2.

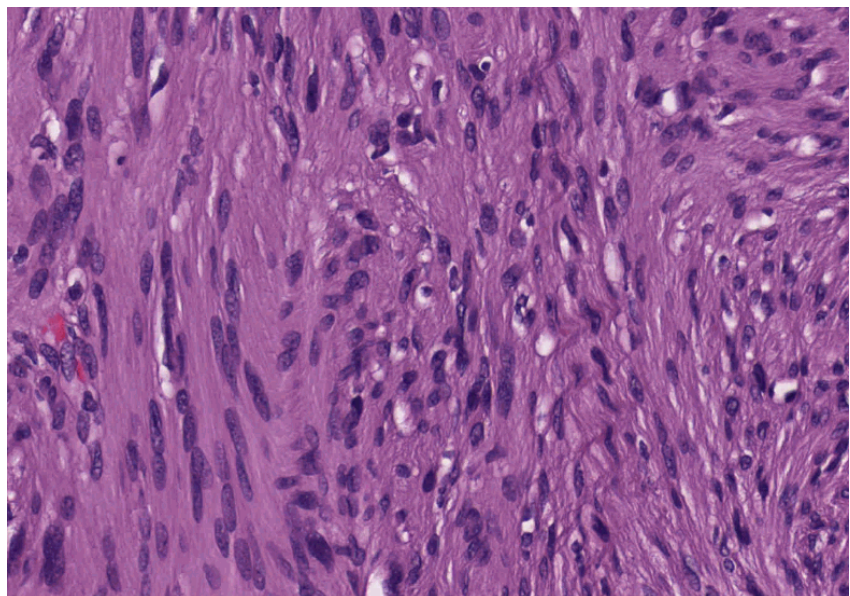
Schematische Darstellung eines Vestibularisschwannomes.
(Quelle: http://www.dizziness-and-balance.com/disorders/tumors/acoustic_neuroma.htm, 14.04.2008)



Makroskopisch ist das VS ein derber, bekapselter und unregelmässig geformter Tumor mit einer verfettet-gelblichen Schnittfläche. Histologisch werden zwei Formen unterschieden: Typ Antoni A und Typ Antoni B. Die Antoni-A-Formation zeigt eine Palisadenstellung der schmalen, zigarettenförmigen Zellkerne mit geordneten Zellreihen und faserreichem Gewebe (Abbildung 3). Die Antoni-B-Formation ist hingegen retikulär, faserarm, mit niedrigerer Zelldichte, sehr geringer mitotischer Aktivität (Wachstumsfraktion unter 1%) und häufig auch mit regressiver Verfettung [19].

Abbildung 3.

Schnitt eines aus dem Kleinhirnbrückenwinkel extirpierten Vestibularisschwannomes (Antoni A-Formation), Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Das faserreiche Gewebe zeigt schmale Zellkerne (bohnen- bis zigarettenförmig), vielfach in Strömen angeordnet. Kernatypien kommen nur vereinzelt vor.
(Quelle: Histologiekurs Departement Pathologie der Universität Zürich, <http://www.pathol.unizh.ch/histologiekurs/>, 14.04.2008)



2.2. Neurofibromatose Typ II (NF2)

Die wahrscheinlich erste Dokumentation von NF2 (auch; zentrale Neurofibromatose) erfolgte 1822 von J.H. Wishart, der einen Patienten mit multiplen intrakraniellen Meningeomen und Tumoren der Hirnnerven, darunter auch Vestibularisschwannome, beschrieb [20]. Die Krankheit tritt mit einer Inzidenz von 2 pro 100'000 Personen auf und ist verursacht durch eine spontane oder vererbte Mutation im Schwannomin-Gen, einem Tumorsuppressorgen auf dem Chromosom 22 [21]. Die Folge ist eine Fehlfunktion des Schwannomin-Proteins, welches auch Merlin genannt wird [22]. Die mit NF2 assoziierten Tumore des VIII. Hirnnerves sind eigentlich keine Neurofibrome, sondern Neurinome (häufig sind auch bei sporadisch auftretenden VS Mutationen des Merlin-Tumorsuppressorgens nachweisbar) [19]. Patienten mit NF2 entwickeln zu 90% ein- oder beidseitig Vestibularisschwannome, welche auch oft die ersten Symptome einer NF2 hervorbringen. 2% bis 4% der insgesamt gefundenen VS werden bei Patienten mit NF2 diagnostiziert, hier liegt das Erkrankungsalter häufig schon in der zweiten oder dritten Lebensdekade.

Andere Symptome der NF2 sind das Auftreten von spinalen Raumforderungen wie Schwannome, Meningeome, Ependymome und Astrozytome, das Auftreten von Meningeomen im Bereich der Hirnnerven, die Entwicklung eines juvenilen posterioren subkapsulären Katarakts sowie auch vereinzelt das Erscheinen von Café-au-lait-Flecken auf der Haut [23]. Da das bilaterale Auftreten von sporadischen VS äusserst unwahrscheinlich ist, gilt das beidseitige Vorkommen als krankheitsdefinierend für NF2. An NF2 erkrankte Patienten haben ein sehr hohes Risiko, zu erblinden. Die Therapie bezieht somit idealerweise auch das Einüben der Gebärdensprache oder die Vorbereitung auf ein Hirnstammimplantat mit ein [3].

2.3. Symptome des Vestibularisschwannomes

Vestibularisschwannome können lokale Schäden anrichten und nahegelegene Hirnnerven komprimieren (N.trigeminus (V), N.facialis (VII), N.vestibulocochlearis (VIII), N.glossopharyngeus (IX) und N.vagus (X)). Üblicherweise präsentieren sich die Patienten mit einseitiger Hörminderung oder -verlust. Häufig kommen auch Schwindel und Gleichgewichtsstörungen (Ataxie), Augenprobleme, Schwäche der Gesichtsmuskulatur (N.facialis), Taubheitsgefühl im Gesicht (N.trigeminus), Geschmacks- und Geruchsstörungen, Schluckbeschwerden, Tinnitus, Völlegefühl im betroffenen Ohr und Kopfschmerzen vor. 27% der Patienten sind bei der Diagnosestellung schon erblinden [24].

Tinnitus ist eine auditorische Empfindung, die ohne äussere Reizung entsteht und viele Ursachen haben kann. Am häufigsten wird Tinnitus durch eine Störung der sensorineuralen Strukturen hervorgerufen (zum Beispiel ein VS). Schwindel ist eine Gleichgewichtsstörung infolge einer fehlenden Übereinstimmung zwischen den optischen, vestibulären und propriozeptiven (Oberflächen- und Tiefensensibilität) Informationen. Schwindel kann zu Nystagmus, Übelkeit, Erbrechen und zu einer Fallneigung führen. Mit dem Begriff Gleichgewichtsstörung ist eine Störung der Kontrolle und Wahrnehmung der Körperstellung im Raum gemeint, dies führt zu Schwierigkeiten beim Stehen und Gehen. Die Schwäche der Gesichtsmuskulatur (Fazialisparese) als Symptom eines Vestibularisschwannoms erklärt sich durch die topographische Nähe der beiden betreffenden Hirnnerven. Der N.facialis verlässt gemeinsam mit dem

N.intermedius nahe dem N.vestibulocochlearis den Hirnstamm am Kleinhirnbrückenwinkel. Diese Dreiergruppe tritt zusammen durch den Porus acusticus internus und zieht durch den Meatus acusticus internus, welchen der N.facialis mit dem N.intermedius durch den Canalis n.facialis verlässt (siehe auch Abbildung 1). Eine Raumforderung im Bereich des N.vestibulocochlearis kann also leicht auch den N.facialis affektieren und zu Schwächen, Synkinesien, Kontrakturen und Spasmen führen.

Auch das Ganglion trigeminale (Gasseri) liegt topographisch nahe dem N.vestibulocochlearis an der Spitze der Felsenbeinpyramide. Dort teilt sich der Nerv in seine drei Hauptäste (N.ophthalmicus, N.maxillaris, N.mandibularis) auf. Irritationen des N.trigeminus können Hypästhesien, Parästhesien und Neuralgien im Gesichtsbereich verursachen. Oft ist auch der ipsilaterale Kornealreflex abgeschwächt. Selten dokumentierte körperliche Beschwerden bei einem VS sind Erbrechen, Epilepsie, undeutliche Sprache, Hitzegefühl im betroffenen Ohr oder ein gestörtes Gleichgewicht ohne jegliche weitere Symptome. Heute dank früher Erkennung selten geworden, können grössere Tumore zu Hirnstammkompression und obstruktivem Hydrocephalus führen. In der Perilymphe von Patienten mit Vestibularisschwannomen wurden auch Antikörper als Zeichen einer Immunreaktion nachgewiesen [25].

2.4. Diagnostik

Der Verdacht auf ein VS ergibt sich meistens nach Hör- oder Gleichgewichtsprüfungen. Die Diagnose wird verifiziert mittels einer Magnetresonanztomographie (MRT) mit dem Kontrastmittel Gadolinium als Methode der Wahl (siehe Abbildungen 4 und 5). Im UniversitätsSpital Zürich werden dem Protokoll der Neuroradiologie zufolge 4 Aufnahmen gemacht. Einerseits zwei Aufnahmen T1- und T2-gewichtet nativ, sowie eine Aufnahme T1-gewichtet mit Gadolinium (überlappend axial und koronar), jeweils mit 3mm Schichtdicke. Andererseits eine T2-gewichtete hochauflösende SSFP-Sequenz koronar (FIESTA, General Electric). Wegen der Gefahr, kleine intrameatale Vestibularisschwannome zu verpassen, sollte eine Schichtdicke von 3mm nicht unterschritten werden.

Eine Computertomographie (CT) kann durchgeführt werden, ist aber zum Ausschluss eines Tumors nicht geeignet. Ein Drittel der VS haben dieselbe Dichte wie das Kleinhirngewebe und sind daher ohne Kontrastmittel schlecht bis gar nicht sichtbar auf dem CT. Die bei einem VS sehr selten vorkommenden Tumorblutungen oder auch eine etwaige Erweiterung des Gehörganges sind dann jedoch klar erkennbar. Intrameatale Tumoren sind auf dem CT oft überhaupt nicht abgrenzbar, ein negativer Befund schliesst also das Vorhandensein eines VS nicht aus und zieht weitere Untersuchungen nach sich. Sehr sensitiv für die Früherkennung von VS sind akustisch evozierte Potenziale. Auch kleinste Vestibularisschwannome führen zu einer deutlichen Veränderung des Potentialmusters, selbst wenn sie noch nicht durch eine Verschlechterung des Gehörs auffallen. Die zentrale akustische Bahn wird hierbei beurteilt durch die Messung (Ableitung) der Hirnstammpotentiale, welche nach einem akustischen Reiz (klicken) mit einer Latenz von ungefähr 10 Millisekunden auftreten und registriert werden. Ist die Latenzzeit verlängert, zeigt dies eine retrocochleäre Schwerhörigkeit an und muss weiter abgeklärt werden [3].

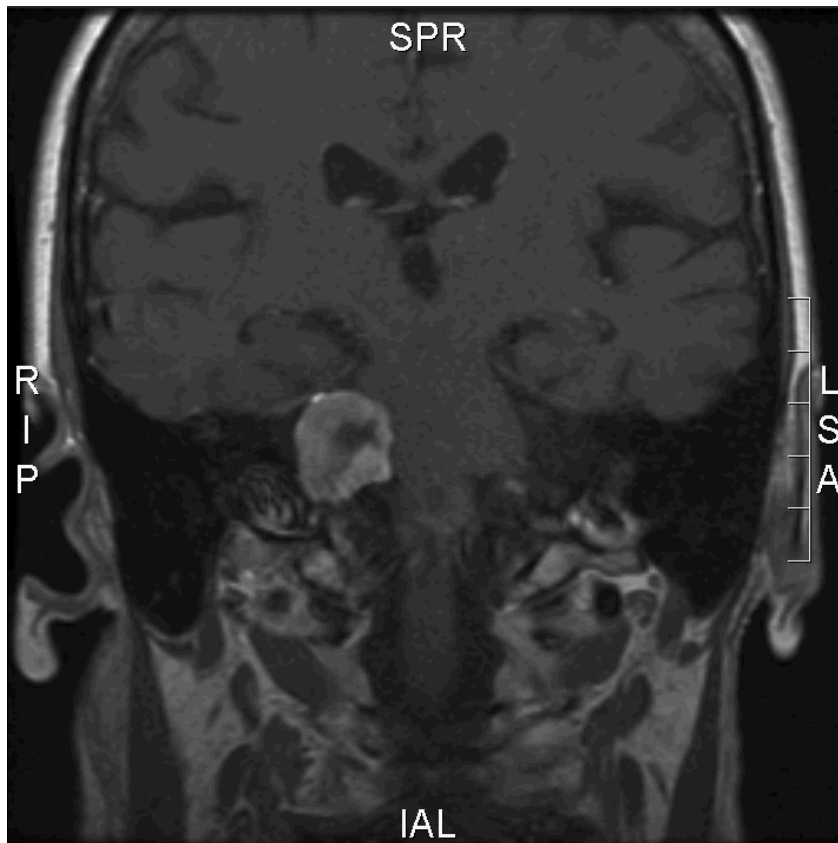


Abbildung 4.

MRT einer Patientin mit grossem VS im rechten Kleinhirnbrückenwinkel. Der maximal gemessene Durchmesser dieses Tumors beträgt 20 mm. Das VS komprimiert das Brachium pontis (Pedunculus cerebellaris medius). T1-gewichtete Gadolinium-verstärkte koronare Aufnahme. Das MRT wurde 3 Monate nach der Radiotherapie gemacht. (Quelle: UniversitätsSpital Zürich)

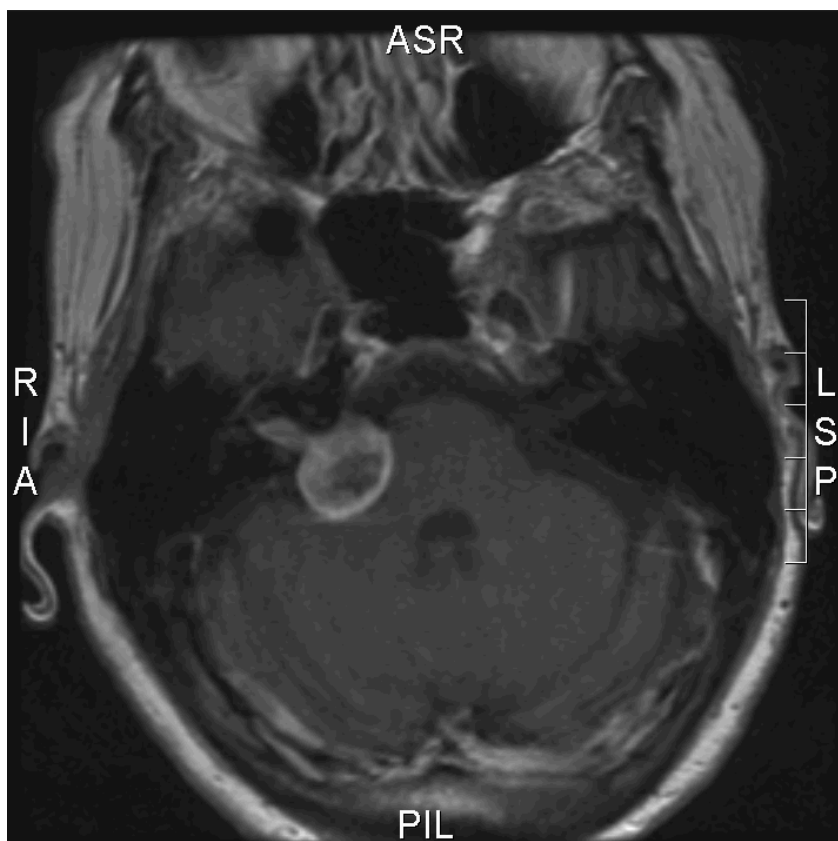


Abbildung 5.

Axiale, Gadolinium-verstärkte T1-gewichtete Aufnahme derselben Patientin. Auf diesem Bild ist ein zapfenförmiger Tumorteil sichtbar, welcher in den inneren Gehörgang hineinwächst (kombiniert intra- und extrameatales VS). Die Kontrastmittel-anreicherung ist inhomogen, die Aussparungen im Zentrum des Tumors deuten auf postradiogene nekrotische Veränderungen hin. (Quelle: UniversitätsSpital Zürich)

2.5. Therapiemöglichkeiten

2.5.1. Mikrochirurgie

Das älteste Verfahren ist die mikrochirurgische Resektion des Vestibularisschwannoms mit dem Ziel der totalen Tumorentfernung. Den ersten Versuch machte 1894 Ballance in London [26]. Die damals noch sehr hohe Mortalitätsrate der Technik konnte im späteren Verlauf massiv verringert werden und liegt nun neueren Studien zufolge bei unter 1.6% [12, 27-30].

Es werden verschiedene operative Zugangswege geschaffen, hauptsächlich transtemporal, retrosigmoidal und translabyrinthär. Dazu kommen weitere, meist nur etwas modifizierte Varianten. Nach einer kompletten Tumoresektion ist die Rezidivrate niedriger als 1% [30, 31], das Risiko eines postoperativen Hörverlustes ist für den Patienten jedoch relativ hoch (Erhalt des Gehör bei 34%-85% [24, 32]). Auch ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich mit dem Eingriff die Fazialisfunktion verschlechtert, gross. Studien zeigen hierfür Werte von 45% bis 58%, bei 5% der Resektionen wird der N. facialis sogar ganz durchtrennt [6, 28, 33]. Komplikationen der mikrochirurgischen Technik sind Liquorlecks (2.2% -9.6%), Meningitis (5.5%), Hämorrhagien im Kleinhirnbrückenwinkel und Hirnstamminfarkte [6, 28]. Einen Teil der Patienten, bei welchen ein Liquorleck zurückgeblieben ist, muss nachoperiert werden, um den Liquorausfluss zu stoppen. Die mikrochirurgische Tumoresektion wird teilweise empfohlen für grössere Tumoren, vor allem ab einem Durchmesser von >25mm [34].

2.5.2. Radiochirurgie

Die stereotaktische Radiochirurgie (RS) ist eine Einzeitbestrahlung. Man versteht darunter die präzise Applikation einer hohen Strahlendosis in einem vorher genau definierten Zielvolumen. Komplikationen, welche bei der Mikrochirurgie durch den chirurgischen Zugang verursacht werden, werden so vermieden. Radiochirurgie wird zurzeit mit zwei verschiedenen Spezialanlagen durchgeführt.

Die eine ist das von dem schwedischen Neurochirurgen Lars Leksell entwickelte Gamma-Knife, welches er 1969 erstmals zur Therapie von Vestibularisschwannomen anwandte [35]. Als Strahlungsquelle dient hierbei das Isotop Kobalt-60. Das zweite Strahlentherapiegerät ist der Linearbeschleuniger (LINAC), welcher mittels Wechselladung einen Elektronenstrahl erzeugt. Beide Geräte können dank Kollimatoren sehr kleine Brennflecke erzeugen [24]. Mehrere Studien zeigen auf, dass diese beiden Methoden als nahezu gleichwertig gelten bezüglich Kosten, Handhabung, Therapieplanung, Präzision und radiobiologischer Effektivität [36-38]. Die lokale Tumorkontrolle nach Radiochirurgie liegt bei 96-100%. Der Erhalt des Gehörs ist zwischen 39% und 100% beschrieben, die Bewahrung der Fazialisfunktion gelingt in 33.5%-98% [39-43].

2.5.3. Fraktionierte stereotaktische Radiotherapie (FSRT)

Die FSRT nutzt den Vorteil der Dosisfraktionierung und die hohe Präzision der Stereotaxie. Im UniversitätsSpital Zürich wird die FSRT seit 1994 an einem Linearbeschleuniger (LINAC) und mit dort erzeugter Photonenstrahlung mit einer Energie von 6MV durchgeführt.

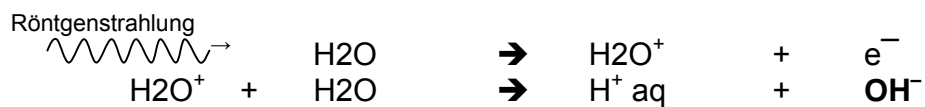
Die Linearbeschleuniger sind mit Mikro-Multileaf-Kollimatoren ausgerüstet für eine optimale Anpassung auch an unregelmässig geformte Zielvolumina (Leafbreite im Isozentrum 1mm). Ein Kollimator ist der Strahlungsquelle nachgeschaltet und lässt nur parallel verlaufende Strahlen passieren. Moderne LINAC sind mit Multileaf-Kollimatoren aus dünnen, einzeln ansteuerbaren Wolframlamellen ausgestattet. Für kleine Zielvolumina sind die beschriebenen Mikro-Multileaf-Kollimatoren mit einer noch höheren Auflösung als Zusatzgeräte im Einsatz [24]. Mit Hilfe einer inversen Planungssoftware wird, nach Einzeichnen des Tumervolumens (GTV) und Bestimmung des Planungszielvolumens (PTV) die Dosis des Zielvolumens (PTV) exakt definiert und die Dosisverteilungen berechnet. Ein steiler Dosisgradient schützt das umliegende, gesunde Gewebe optimal. Die Fraktionierung verringert bei grösseren Tumoren zunächst die Toxizität und ausserdem die Belastung für die Risikoorgane. Besonderes Augenmerk gilt hierbei dem Hirnstamm, dem Nervus opticus und dem Chiasma opticum. Die Maximaldosierungen, welchen die Risikoorgane ausgesetzt werden, variieren von Patient zu Patient, da diese Verteilungen individuell und je nach Tumorage erstellt werden. Dem Patienten wird zur Fixation in exakter Bestrahlungsposition eine Maske und eine Halterung im Mund (Bite-Block) angepasst, welche die Reproduzierbarkeit der wiederholten Positionierung für die Bestrahlung gewährleisten. Der Tumor wird aus mehreren Richtungen bestrahlt. Die beobachteten Tumorkontrollraten in verschiedenen Studien liegen bei 86% - 100% bei einer Gehörserhaltsrate zwischen 61% und 91.4%. Die Rate der Erhaltung von alltagsdienlichem Hören liegt bei 61-100%. Bei 92.8%-100% der Patienten gelingt die Bewahrung der Fazialisfunktion, sowie bei 92%-99% diejenige des N.trigeminus [43-54]. Die akuten Nebenwirkungen der FSRT sind normalerweise mild bis mittelschwer und selbstlimitierend [55].

2.5.4. „Wait and See“

Alternativ zur aktiven Intervention nach der Diagnose kann auch eine abwartende Haltung eingenommen werden. Dies rechtfertigt sich durch die Tatsache, dass zwar die Mehrheit, jedoch nicht alle Tumore nach der Diagnose wachsen, es ist sogar eine Tumorschrumpfung möglich [6]. Ausserdem ist schwer nachweisbar, ob die Behandlung eines stationären VS einen Benefit für den Patienten bringt, da die Therapie die Funktionen der nahegelegenen Hirnnerven und des Gehörs beeinträchtigen kann. Das gilt besonders, wenn das VS auf der Seite des alleinig hörenden Ohres liegt. Voraussetzung für die Wahl dieses Tumormanagements ist jedoch eine hohe Patientencompliance und eine sorgfältige Tumorüberwachung (regelmässige Durchführung von MRT's und Hörtests). Bei jüngeren Patienten (<45 Jahre) und bei grossen Tumoren (>25mm) sollte jedoch eine definitive Therapie angestrebt werden. Eine Grössenzunahme des Tumors auf dem MRT oder die Progression der Symptome gibt die Indikation zur sofortigen Umstellung auf einen aktiven Behandlungsplan [6, 8, 24, 34, 56].

2.6. Strahlenwirkung

Die für die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie am Linearbeschleuniger (LINAC) erzeugten Photonen wirken erst, je nach Energie, in der Tiefe des Gewebes. Somit ist es mit dieser Art Strahlung möglich, die Haut des Patienten zu schonen. Die indirekt ionisierende Strahlung führt im Zielgewebe drei verschiedene Effekte herbei (Photoeffekt, Comptoneffekt und Paarerzeugung), wovon der Comptoneffekt der für die Radiotherapie bedeutendste ist. Der Comptoneffekt (auch Compton-Streuung) ist ein physikalischer Streuprozess, welcher die Übertragung der Energie eines hochenergetischen Photons auf ein Elektron (Sekundärelektron) beschreibt. Die entstandenen Sekundärelektronen wirken zum grössten Teil auf Wassermoleküle, welche ionisiert werden. Schliesslich bildet sich das hochreaktive Radikal OH^- .



Das Radikal OH^- besitzt eine hohe chemische Reaktivität und schädigt die biologische Struktur des Zielgewebes. Es treten Defekte der DNA (Einzelstrangbrüche, Doppelstrangbrüche und Basenschädigungen) auf, sowie auch die Zerstörung von Zuckern und Verknüpfungen zwischen DNA und nuklearen Proteinen. Als Folge können Apoptose, reproduktiver Zelltod und Nekrose zur Zellreduktion führen [57].

3. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

3.1. Patienten

Von Mai 1995 bis Oktober 2006 erhielten am UniversitätsSpital Zürich 17 Patienten (10 weiblich, 7 männlich) eine fraktionierte Stereotaktische Radiotherapie (FSRT) aufgrund eines Vestibularisschwannoms. Eine Patientin, welche 1995 behandelt wurde, wurde aus dem Kollektiv ausgeschlossen, da die Behandlung eine 3D-konformale Bestrahlung mit einschloss. Die Fallgeschichte ebengenannter Patientin wird in Kapitel 5 dargestellt. Die verbleibenden 16 Patienten waren beim Zeitpunkt der Bestrahlung zwischen 21 und 77 Jahre alt (Median 54.5 Jahre). Zwei Patienten wurden während der Nachsorge nach 32 und nach 42 Monaten aus den Augen verloren, eine Patientin starb nach einem Follow-up von 13 Monaten nicht VS-bedingt, sie war über längere Zeit in einem schlechten Allgemeinzustand aufgrund ihrer Komorbidität (unter anderem wegen eines fortgeschrittenen M.Parkinson, rezidivierenden Magenulcera und einem vorausgegangenen Dünndarmileus). Bei zwei männlichen Patienten wurde Neurofibromatose Typ 2 diagnostiziert, es wurde jedoch jeweils nur ein Vestibularisschwannom behandelt.

Neun Patienten erhielten eine totale Dosis von 54 Gy in 30 Fraktionen à 1.8 Gy. Ein weiterer Patient erhielt eine Gesamtdosis von 54 Gy, jedoch in 27 Fraktionen à 2 Gy. Drei Patienten wurden hypofraktioniert bestrahlt in 5 Fraktionen à 5 Gy, im gesamten jeweils 25 Gy. Ein Patient bekam die Gesamtdosis von 30 Gy (3 Gy / 10 Fraktionen). Weiter erhielt ein Patient zwei Serien von FSRT, die erste in 7 Fraktionen à 2 Gy (total 14 Gy) und die zweite in 20 Fraktionen à 1.8 Gy (total 36 Gy). Die Gesamtdosis betrug somit 50 Gy. Mit 62.7 Gy im totalen wurde schliesslich ein Patient bestrahlt, der drei Serien FSRT erhielt. Die erste Serie bestand aus 22 Fraktionen à 2 Gy (total 44 Gy), die zweite Serie war nur eine Einzelbestrahlung von 1.2 Gy und die dritte enthielt 7 Fraktionen à 2.5 Gy (total 17.5 Gy). Median liegt die applizierte Gesamtdosis der 16 Patienten bei 54 Gy. Wenn nicht anders aufgeführt, wurden alle Patienten mit 5 Feldern (5 Beams) bestrahlt. 2 Patienten in der Gruppe mit 54 Gy (30 Fraktionen à 1.8 Gy) erhielten eine Radiotherapie über 4 Felder. Der Patient mit 50 Gy Gesamtdosis wurde in der zweiten Serie nur mit 3 Feldern (Beams) bestrahlt

Das Gehör auf der betroffenen Seite wurde mittels der Gardner-Robertson-Klassifikation (GRS) eingeteilt [58] (Tabelle 1). Beim Start der FSRT besaßen nur zwei Patienten ein alltagsdienliches Gehör auf der betroffenen Seite (definiert durch $GRS \leq 2$, entspricht einem Hörverlust, der noch zum Telefonieren befähigt), sieben waren bereits ertaubt. 15 der 16 Patienten gaben an, subjektiv eine Hypakusis bemerkt zu haben.

Die Funktion des N.facialis wurde durch den House-Brackmann-Index (HBI) klassifiziert [59], erläutert in Tabelle 2. Nur sechs von den 16 Patienten zeigten eine Beeinträchtigung der Fazialisfunktion, darunter einer mit NF2. Weiter wurden gehäuft die Symptome Gangunsicherheit (Ataxie), Schwindel, Tinnitus und die Beeinträchtigung des N.trigeminus angegeben. Eine Übersicht der Patientencharakteristika gibt Tabelle 3.

Tabelle 1. Gardner-Robertson-Klassifikation

Klasse	Beschreibung	PTA oder SRT (dB) *	Audit. Sprachverst., SDS (%)
1	gut bis sehr gut	0 - 30	70 – 100
2	alltagsdienlich	31 – 50	50 – 69
3	alltagsuntauglich	51 – 90	5 - 49
4	schwach	91 – maximaler Verlust	1 - 4
5	fehlt	nicht testbar	0

* Wenn PTA/SRT und das auditive Sprachverständnis nicht auf dieselbe Klasse schliessen lassen, wird die dem grösseren Hörverlust entsprechende Klasse verwendet.

PTA = Pure Tone Average; Durchschnittswert des Reintonaudiogrammes
SRT = Speech Recognition Threshold; Sprachverständlichkeitsschwelle
dB = Dezibel
SDS = Speech Discrimination Score; Auditives Sprachverständnis

Tabelle 2. Klassifikation der Fazialispareisen: House-Brackmann-Index

Grad	Bezeichnung	Definition
I	Normal	Normale Fazialisfunktion in allen Bereichen
II	Leichte Dysfunktion	Gesamtheit: leichte Schwäche feststellbar bei genauer Untersuchung; sehr leichte Synkinesien möglich Ansonsten: normale Symmetrie und Tonus Bewegung Stirn: mittelgradige bis gute Bewegungsfunktion Auge: Augenschluss bei minimaler Anstrengung möglich Mund: leichte Asymmetrie
III	Mittelgradige Dysfunction	Gesamtheit: deutlicher aber nicht entstellender Seitenunterschied; erkennbare aber nicht schwere Synkinesien, Kontrakturen und/oder halbseitige Spasmen Ansonsten: normale Symmetrie und Tonus Bewegung Stirn: leichte bis mittelgradige Bewegungsfunktion Auge: Augenschluss unter Anstrengung möglich Mund: unter maximaler Anstrengung nur leichte Asymmetrie
IV	Mittelgradig schwere Dysfunction	Gesamtheit: deutliche Schwäche und/oder entstellende Asymmetrie Ansonsten: normale Symmetrie und Tonus Bewegung Stirn: nicht möglich Auge: Augenschluss unter Anstrengung nicht vollständig möglich Mund: Asymmetrie, selbst unter maximaler Anstrengung
V	Schwere Dysfunction	Gesamtheit: kaum erkennbare Bewegungen Ansonsten: Asymmetrie Bewegung Stirn: nicht möglich Auge: Augenschluss nicht möglich Mund: nur geringfügige Bewegungen
VI	Vollständige Paralyse	Asymmetrie in Ruhe, Verlust des Muskeltonus, keine Bewegungen möglich

Tabelle 3. Patientencharakteristika

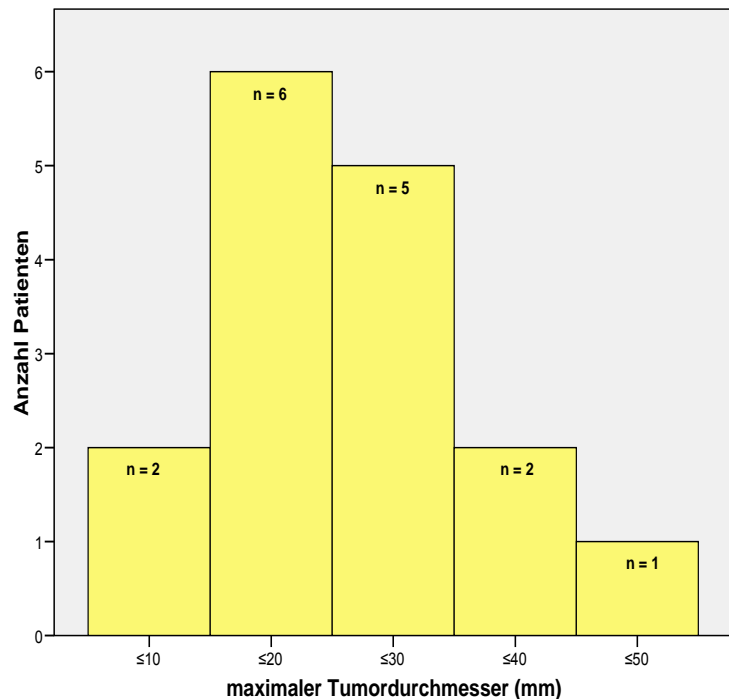
Charakteristika	n	(%)
Anzahl behandelter Patienten	16	
Geschlecht		
Frauen	9	56.25
Männer	7	43.75
Alter		
Median 54.5 Jahre (77 – 21)		
Maximaler Tumordurchmesser		
Median 20.5 mm (43 – 5)		
<15 mm	5	31.25
15 – 25 mm	7	43.75
>25 mm	4	25
Behandelter N.vestibulocochlearis		
links	6	37.5
rechts	10	62.5
Neurofibromatose Typ 2	2	12.5
Hörklassifikation nach Gardner-Robertson		
Klasse 1	0	0
Klasse 2	2	12.5
Klasse 3	6	37
Klasse 4	0	5
Klasse 5	7	43.75
Nicht klassifiziert	1	6.25
Alltagsdienliches Hören (GRS 1 & 2)	2	12.5
Subjektive Hypakusis	15	93.75
House-Brackmann-Index		
Grad I	10	62.5
Grad II	4	25
Grad III	0	0
Grad IV	2	12.5
Grad V	0	0
Grad VI	0	0
Weitere Symptome		
Ataxie / Gangunsicherheit	15	93.75
Schwindel	12	75
Tinnitus	10	62.5
Beteiligung des N.trigeminus	7	43.75
Hirnstammkompression	5	31.25
Beteiligung des N.opticus	3	18.75
Hydrozephalus	1	6.25
Vorausgegangener chirurgischer Eingriff	5	31.25

3.2. Tumorcharakteristika

Der Tumordurchmesser wird jeweils angegeben in Millimeter (mm) und entspricht dem maximal gemessenen Durchmesser auf dem MRT. Vor der FSRT betrug der Durchmesser des kleinsten Tumors 5 mm, der des grössten 43 mm. Der Median aller Tumore liegt bei 20.5 mm (43 – 5). Davon waren vier grösser als 25 mm im Durchmesser. Sieben VS waren zwischen 15 und 25 mm und 5 Tumore waren kleiner als 15 mm im Durchmesser.

Zehn VS sassien im rechten Kleinhirnbrückenwinkel, sechs im linken. Es waren alle Tumore zum Zeitpunkt der FSRT kombiniert intra- und extrakanalikulär. Fünf Patienten hatten bereits eine chirurgische Tumorintervention des VS hinter sich. Bei sieben der 16 Patienten kann das Planungszielvolumen (PTV) noch nachvollzogen werden, welches median 1,78 cm³ beträgt (0.74 – 44.24 cm³). Bei den übrigen neun Patienten konnten die Pläne wegen neuerer Software nicht mehr eingelesen werden.

Abbildung 6. Tumorgrössenverteilung vor der FSRT



3.3. Behandlungsplanung und Therapiedurchführung

Indikation für eine fraktionierte stereotaktische Radiotherapie war Tumorprogression auf dem MRT, Progression der neurologischen Symptome oder ein Fall von Inoperabilität. Ziel der Behandlung war immer die lokale Kontrolle des Tumors, die Bewahrung des Gehörs und der Erhalt der weiteren Hirnnervenfunktionen. Wie bereits erwähnt, wird die FSRT im UniversitätsSpital Zürich seit 1994 durchgeführt. In Gebrauch ist ein 6MV LINAC des Typs PRIMART® (Siemens). Die Angabe „6MV“ (6 Megaelektronenvolt) gibt die Energie des Photonenstrahls an. Ausgerüstet ist der LINAC mit einem Mikro-Multileaf-Kollimator. Für die Erstellung des Behandlungsplanes wird jeweils eine CT mit intravenös injiziertem Kontrastmittel durchgeführt. Die Computertomographie erfolgt in Bestrahlungsposition mit Maske und Bite-Block und mit einer Schichtdicke von 2 mm. Die CT wird in das zugehörige Behandlungsplanungssystem (TPS) importiert und mit dem vorhandenen MRT fusioniert. Die Bildfusion wurde manuell und, als erhältlich, mit Hilfe von BrainLab (Heimstetten, Deutschland) durchgeführt.

Für die Bestimmung des PTV wird dem Tumolvolumen ein Sicherheitsabstand von 2 bis 3 mm rundum angefügt. Eine inverse Planungssoftware berechnet nach Eingabe der

genauen Ziel- und Maximalwerte der verschiedenen umliegenden Strukturen die Dosisverteilungen.

Abbildung 7 verdeutlicht die softwaregestützte Behandlungsplanung.

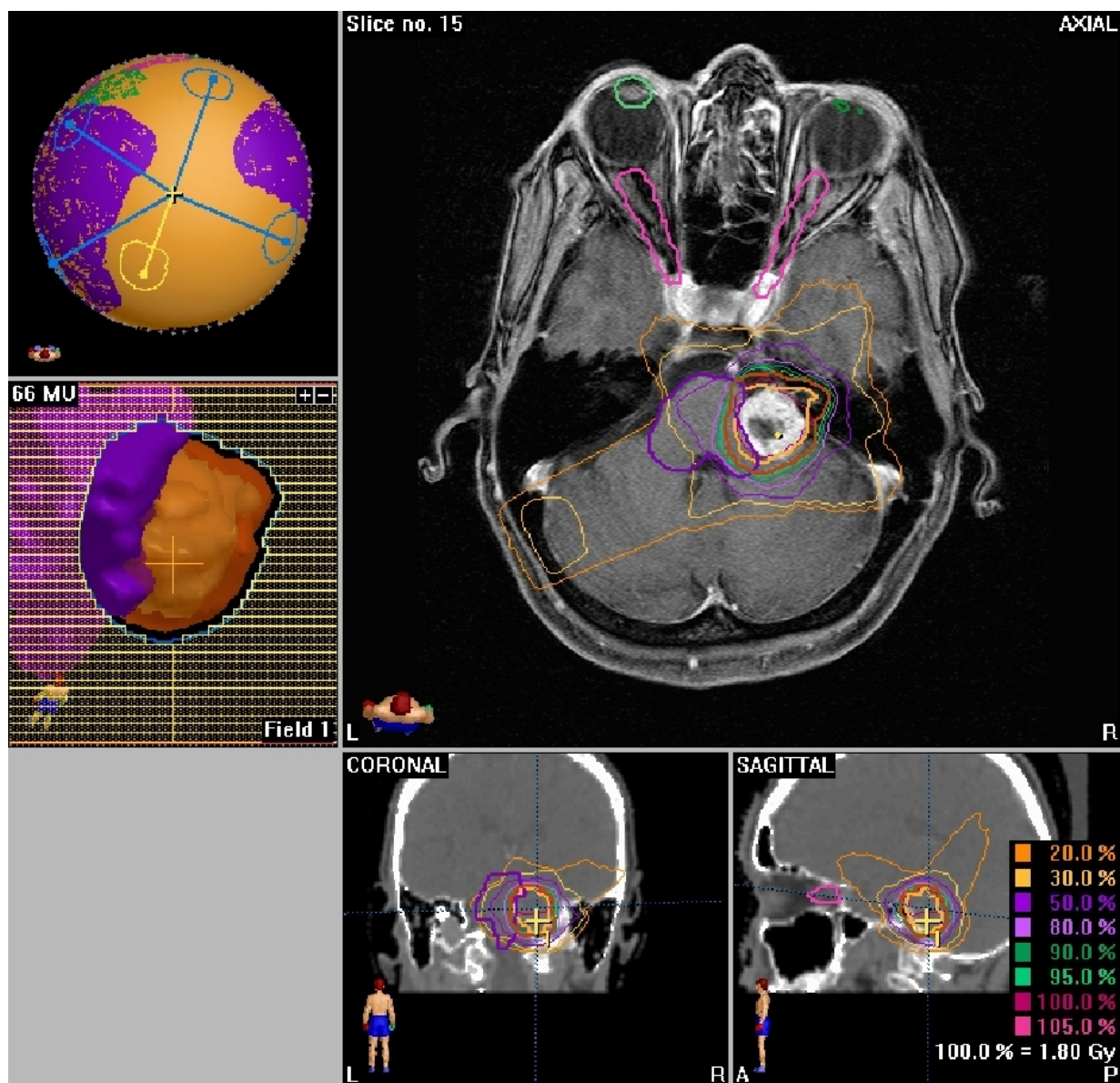
Abbildung 7. Therapieplanung (BrainLab)

Bildschirmfoto der Behandlungsplanung mit der BrainLab Software. Es handelt sich um dieselbe Patientin wie auf den vorausgegangenen MRT's in den Abbildungen 4 und 5.

Die drei Bilder auf der rechten Seite zeigen in axialer, koronarer und sagittaler Richtung die berechneten Dosisverteilungen auf. Die Isodosislinien sind in verschiedenen Farben eingezeichnet (siehe Legende unten rechts auf dem Bild). Die Patientin erhält hier eine Einzeldosis von 1.8 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 54 Gy.

Auf der Abbildung oben links ist der Kopf der Patientin vereinfacht dargestellt (von oben gesehen). Es sind die Einstrahlrichtungen der 5 Felder (Beams) eingezeichnet, welche im Isozentrum zusammentreffen. Die Software berechnet bei den einzelnen Beams jeweils auch die exakten Angaben zur Lagerung. Das gelb markierte Feld als Beispiel verlangt eine Rotation des Lagerungstisches um 75° und eine Rotation des Gantrys um 125°.

Das Bild unten links zeigt bei einem Bestrahlungsfeld, wie die Mikro-Multileaf-Kollimatoren das Tumervolumen umschliessen.

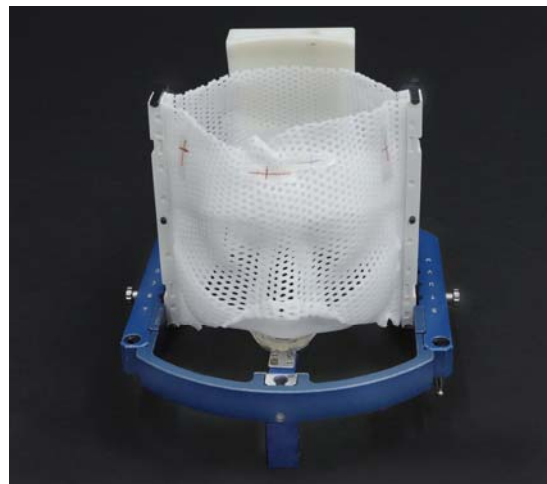


Die Fixation der Patienten beinhaltet eine Kopfmaske aus thermoplastischem Kunststoff (BrainLAB, Heimstetten, Deutschland), befestigt an einem stereotaktischen Ring und einem angepassten Mundstück, dem sogenannten Bite-Block (siehe Abbildungen 8 und 9). Der Bite-Block wird von einem Zahnarzt für jeden Patienten individuell angefertigt. Diese Fixationsmethode ist nicht invasiv und zeigt eine hohe Genauigkeit bei der täglichen Positionierung des Patienten zur Radiotherapie. Die mittlere Abweichung beträgt hierbei nur 2.2 mm (\pm 1.1 mm) [60]. Zusätzlich wird wöchentlich eine CT zur Positionskontrolle durchgeführt.

Abbildung 8 und 9. Fixationssystem

Das erste Foto (links) zeigt die einzelnen Komponenten der Fixation. Der Befestigungsrahmen (in blau) ist verbunden mit dem Bite-Block und den zwei Hälften der thermoplastischen Kopfmaske.

Auf dem zweiten Foto (rechts) ist das ganze System in zusammengesetzter Form zu sehen.



3.4. Statistik und Testverfahren

Die Statistik und Graphiken wurden mit dem Softwarepaket SPSS, Version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) erstellt. Für die durchgeführten Längsschnittanalysen wurde das Kaplan-Meier-Verfahren angewendet.

4. ERGEBNISSE

4.1. Follow-up

Die mediane Follow-up-Dauer war 37 Monate und lag bei den 16 Patienten zwischen 9 und 128 Monaten. Sieben Patienten wurden mehr als 6 Jahre beobachtet, fünf davon mehr als 7 Jahre. Bei drei Patienten erreichte der Zeitraum kein Jahr. Bei zwei Patienten konnten 32 und 42 Monate nach Therapieende keine Daten mehr erhoben werden, da sie nicht mehr erreichbar waren. Ihr Follow-up endet zu diesem Zeitpunkt.

Eine Patientin starb nach einem Follow-up von nur 13 Monaten im Alter von 79 Jahren. Die Todesursache war unabhängig vom Tumorleiden, die Patientin war über längere Zeit in einem schlechten Allgemeinzustand aufgrund ihrer Komorbidität (unter anderem wegen eines fortgeschrittenen M.Parkinson, rezidivierenden Magenulcera und einem vorausgegangenen Dünndarmileus).

Während der Dauer der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie wurden die Patienten engmaschig, in der Regel wöchentlich, beobachtet und untersucht. Das Follow-up beinhaltete MRT-Bildgebung, Audiogramme und klinische Routineuntersuchungen. Der auf dem MRT gemessene maximale Tumordurchmesser sowie eine vom Radiologen beschriebene Kontrastmittelanreicherung wurden dokumentiert. Einen Überblick verschafft die Tabelle 4.

Tabelle 4. Outcome (Patientencharakteristika)

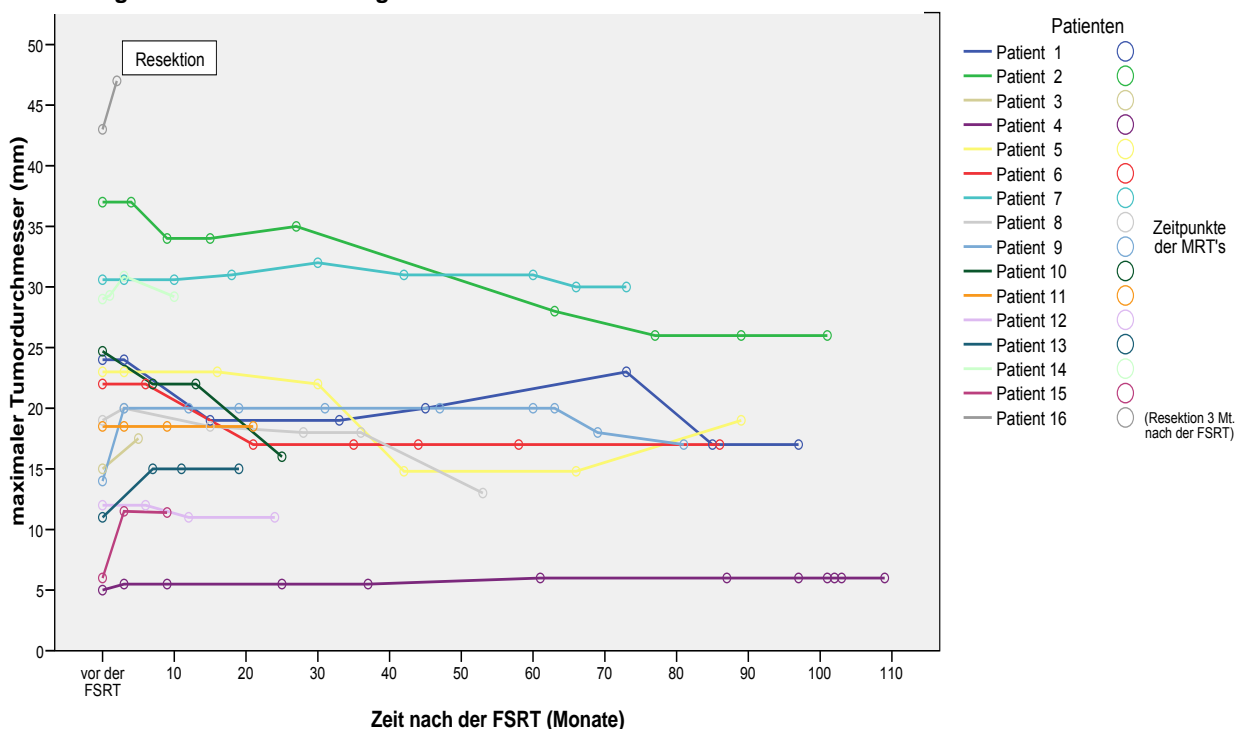
Charakteristika	n	(%)
Follow-up (Monate) Mittel 54.4 Median 37 (3-128)		
Patienten total	16	100
Patienten lebend	15	93.75
ohne Tumorprogression	9	
mit Tumorprogression	6	
davon verloren während dem Follow-up	2	12.5
Patienten verstorben	1	6.25
bedingt durch das VS	0	
nicht bedingt durch das VS	1	
Tumor Outcome		
Tumore total	16	100
Regression / Rückgang (Gesamtverlauf)	6	37.5
davon mit Nekrose	4	
gleichbleibend / stabil (Gesamtverlauf)	5	31.25
davon mit Nekrose	3	
Progression (Gesamtverlauf)	5	31.25
Gehör		
alltagsdienliches Hören (GRS 1 & 2)	0	0
Restgehör, nicht alltagsd. (GRS 3 & 4)	7	43.75
Vollständige Taubheit (GRS 5)	9	56.25
Akut- und Spättoxizität der FSRT		
Müdigkeit	7	43.75
Kopfschmerz	6	37.5
Übelkeit / Erbrechen	5	31.25
Verschlechterung des Hörvermögens	3	18.75
Sehstörungen	1	6.25
Trigeminussyndrome	1	6.25
Ataxie / Gangunsicherheit	0	0
Fazialissymptome	0	0
Otitis externa	0	0
Steroidverabreichung während der RT	8	50
nachträgliche chirurgische VS-Resektion	1	6.25
andere chirurgische Eingriffe	1	6.25
Shuntlegung	0	
Resektion anderer Neurofibrome	1	

4.2. Radiographisches Tumoransprechen

Bei acht Patienten konnten im Verlauf nach der Radiotherapie auf dem MRT verminderte Kontrastmittelanreicherungen im Bereich des Tumors nachgewiesen werden (siehe auch Abbildungen 4 und 5). Aufgetreten sind diese, einer Nekrose entsprechenden Veränderungen zwischen einem und 30 Monate nach der FSRT (Median 8.5 Monate). Regression und Wachstum des Vestibularisschwannoms wurde definiert als Veränderung des maximalen Tumordurchmessers um 2 mm oder mehr. So wird es meist auch in vergleichbaren Studien gehandhabt. Eine Untersuchung zeigte allerdings, dass der minimal nachweisbare Unterschied des Durchmessers schon bei 1.1 mm liegen kann [61].

Überblickt man die ganze Spanne des Follow-up und vergleicht die Tumorgröße vor der Radiotherapie mit derjenigen, die beim letzten MRT gemessen wurde, so findet man bei 6 Patienten eine Regression. Fünf VS (1 NF2) veränderten sich in ihrer Größe nicht, bei weiteren fünf (1 NF2) fand im Gesamten eine Progression statt. Bei zwei dieser Patienten nahm die Tumorgröße stark ab, gefolgt von einer Phase, in welcher sich der Tumor wieder etwas ausdehnte. Die erneute Ausdehnung führte jedoch nicht zur ursprünglichen Größe zurück, insgesamt erfuhren beide Patienten also eine Tumorregression. In Abbildung 10 sind die Größen der einzelnen Vestibularisschwannome im Verlauf dargestellt.

Abbildung 10. Verlauf der Tumorgröße



4.3. Tumorkontrolle

Tumorkontrolle ist hier definiert als Schrumpfung oder Stabilität (Veränderung < 2 mm) des maximalen gemessenen Tumordurchmessers. Jegliches Tumorwachstum um 2 mm oder mehr (Veränderung ≥ 2 mm) wird als Verlust der Kontrolle gezählt.

Bei insgesamt sieben Patienten ereignete sich eine Phase der Tumorprogression. Diese erfolgte bei fünf Patienten innerhalb der ersten sieben Monate nach der FSRT, bei zwei weiteren Patienten erfolgte sie erst spät nach einer Regressions-episode (73 beziehungsweise 89 Monate nach der FSRT). Im Gesamten erfuhren diese zwei Patienten eine Tumorregression. Die 2- und 5-Jahresüberlebensraten ohne Tumorprogression (progression-free survival) liegen beide bei 68.8% (siehe auch Abbildung 11 und 12). Ein Patient (mit NF2) wurde 3 Monate nach der FSRT mikrochirurgisch operiert, um das weiter wachsende VS zu entfernen.

Abbildung 11. Überleben ohne Tumorprogression (progression-free survival), n = 16

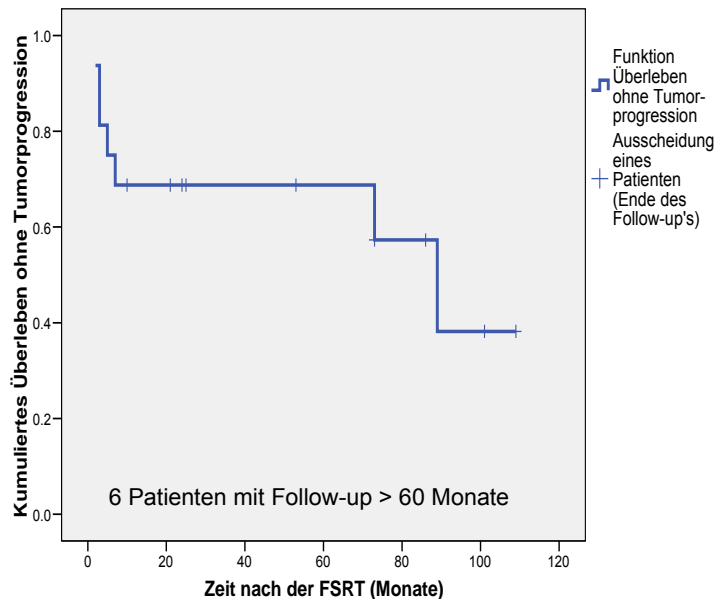
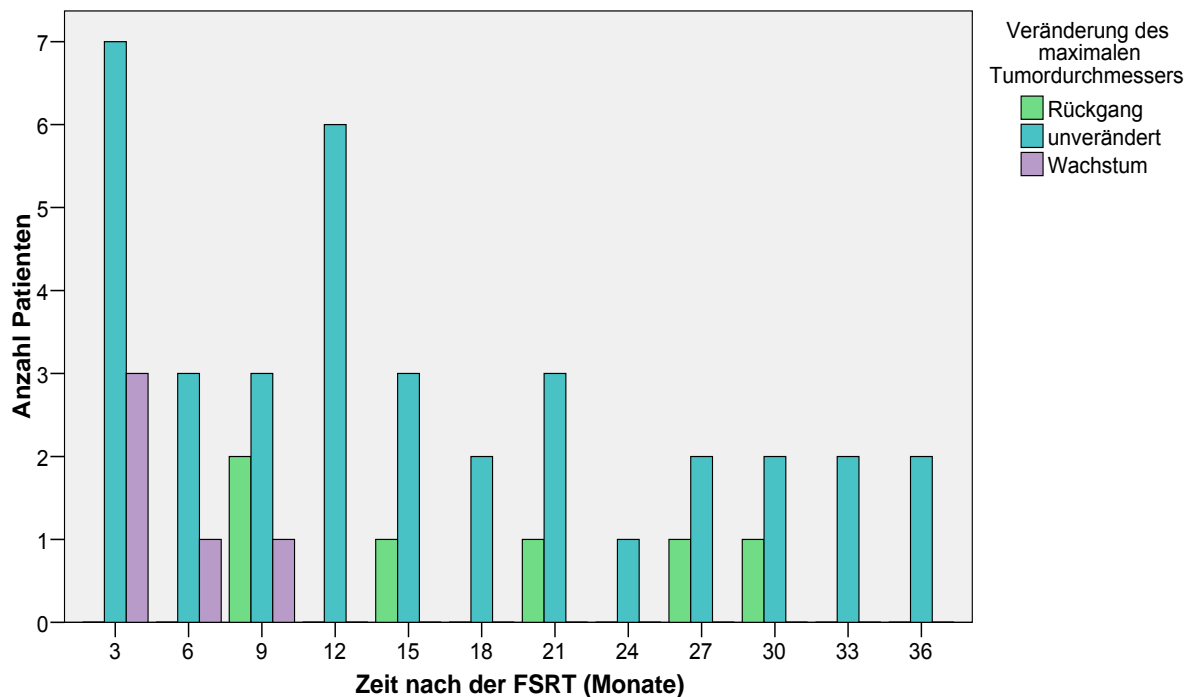


Abbildung 12. Veränderungen des Tumorwachstums in den ersten 3 Jahren nach der FSRT



4.4. Erhalt des Gehörs

Das Hörvermögen wird, wie bereits erwähnt, nach der Gardner-Robertson-Klassifikation eingeteilt (Tabelle 1). Grad 5 ist dabei die vollständige Ertaubung, Grad 1 und 2 das alltagsdienliche Gehör auf der Seite des Vestibularisschwannoms. Insgesamt lagen von allen 16 Patienten Angaben über das Hörvermögen und Audiogramme vor.

Die beiden Patienten mit alltagsdienlichem Hören ($\text{GRS} \leq 2$) vor der FSRT verloren dies beide. Einer der zwei war der Patient mit NF2, welcher sich nach weiterem Tumorwachstum einer Resektion unterzog. Zum Zeitpunkt des letzten Audiogramms waren neun Patienten ertaubt, darunter der zweite Patient mit NF2. Sieben (der vor der FSRT acht) Patienten hatten noch ein Restgehör (Abbildung 13).

Verbesserungen des Gehörs im Verlauf nach der FSRT kamen nicht vor. Die Gehörserhaltung nach 2 und 5 Jahren beträgt 44.4%, beziehungsweise 22.2%. Die Abbildung 14 zeigt die Funktion nach Kaplan-Meier.

Abbildung 13. Veränderung der Hörfähigkeit

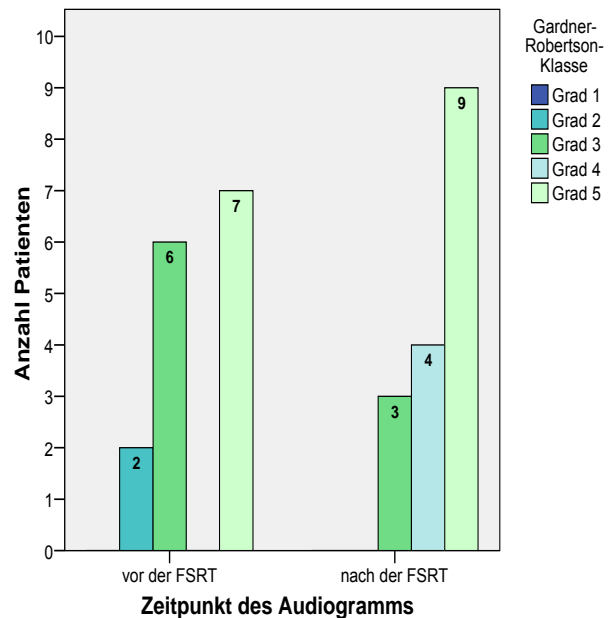
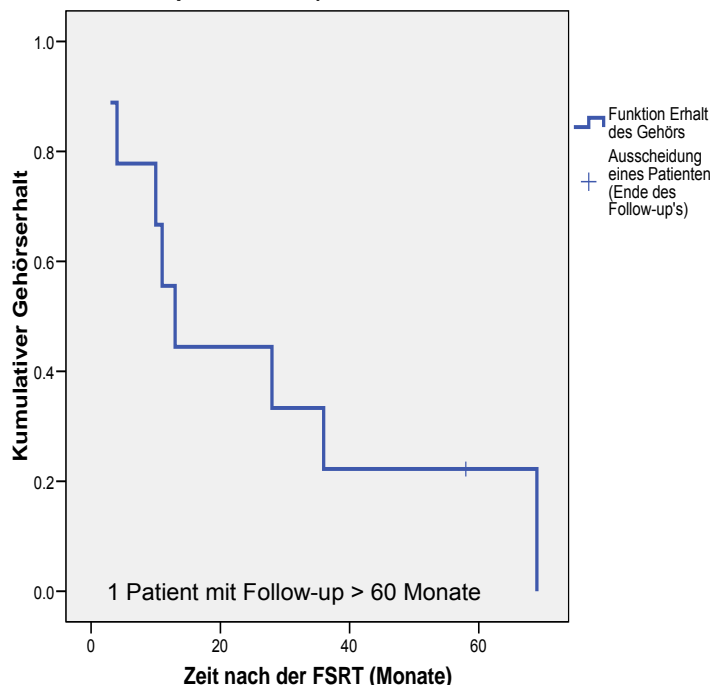


Abbildung 14. Erhalt des Gehörs (hearing preservation), n = 9



Die von den Patienten angegebenen subjektiven Veränderungen ihrer Hörfähigkeit korrelierten gut mit den Ergebnissen der durchgeführten Audiogramme.

4.5. Fazialisfunktion

Die Fazialisfunktion wurde anhand des House-Brackmann-Index klassifiziert. Eine Verbesserung der Funktion ergibt eine Einstufung in einen niedrigeren Grad, eine Verschlechterung die Klassierung in einen höheren Grad (siehe Tabelle 2). Insgesamt konnten Angaben von allen 16 Patienten berücksichtigt werden.

Bei drei Patienten verschlechterte sich die Funktion innerhalb der ersten 5 Jahre nach der FSRT. Bei einem Patienten trat direkt nach der Radiotherapie eine vorübergehende Verbesserung der Funktion von Grad 2 auf Grad 1 auf, die 2 Jahre anhielt. Der Patient erhielt keine Steroide bei der FSRT und der Rückfall zur schlechteren Fazialisfunktion war nicht assoziiert mit einem Tumorwachstum. Die Verhältnisse der Fazialisfunktion vor der FSRT und zum Zeitpunkt der letzten Nachkontrolle verdeutlicht

Abbildung 15. Veränderung der Fazialisfunktion

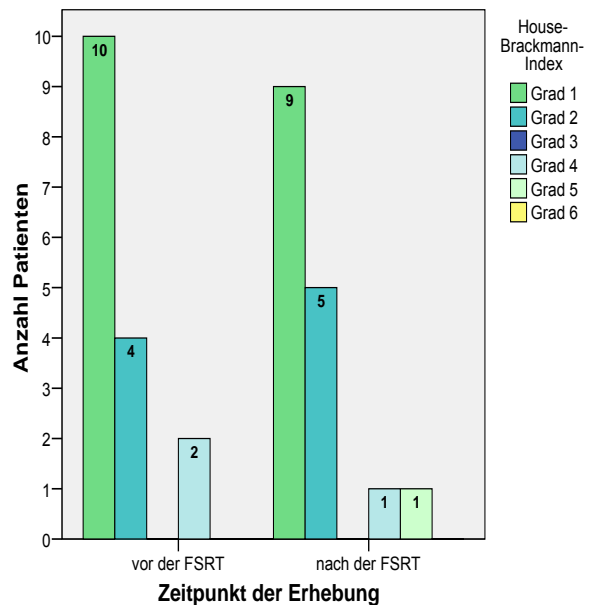
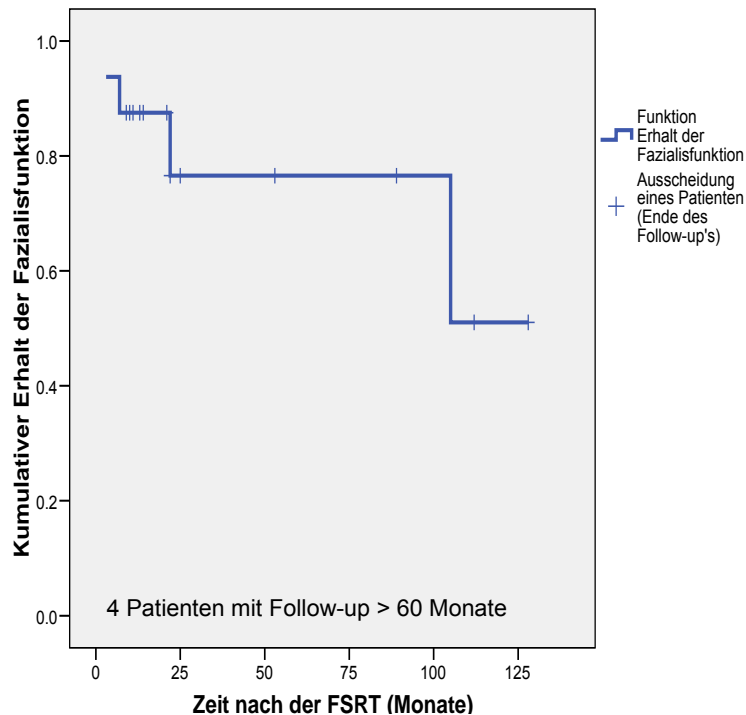


Abbildung 15. Die 5-Jahres-rate mit gleichbleibendem House-Brack-mann-Grad nach der FSRT liegt bei 76.6% (siehe Abbildung 16).

Abbildung 16. Erhalt der Fazialisfunktion (facial nerve preservation), n = 16



4.6. Trigeminiisfunktion

Die Trigeminiisfunktion konnte anhand der Daten bei allen 16 Patienten evaluiert werden. Von den 9 Patienten, welche vor der fraktioniert stereotaktischen Radiotherapie frei von Symptomen im Bereich des Nervus trigeminus waren, erlitt ein Patient eine Verschlechterung. Noch während der Radiotherapie gab er eine neu aufgetretene Trigeminiisneuralgie an, welche bis zum letzten Follow-up nach fast sieben Jahren fortbestand.

Bei den sieben Patienten mit angegebenen Trigeminiissymptomen vor der FSRT erfuhr keiner eine Verschlechterung der Symptome, hingegen vier eine deutliche Verbesserung. Drei dieser Verbesserungen führten zu völliger Symptomfreiheit im Bereich des N.trigeminus.

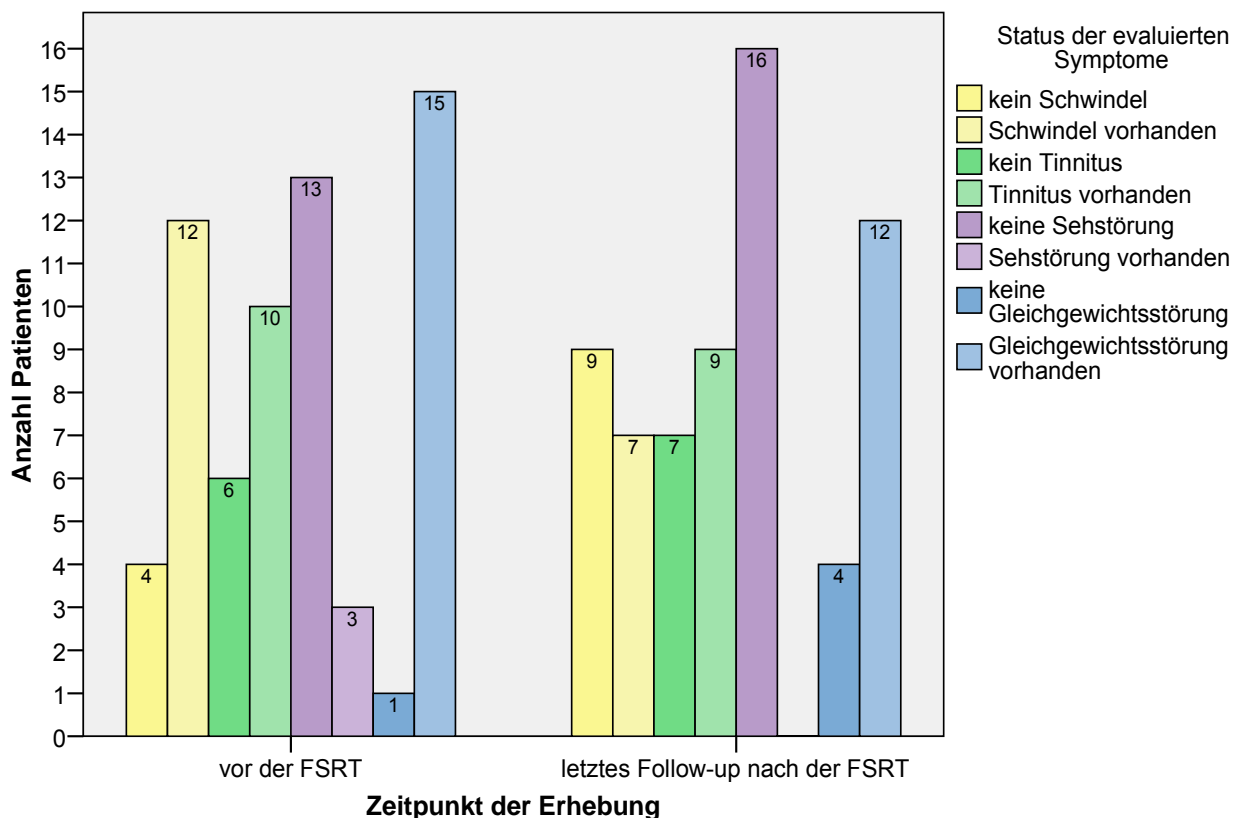
Ein NF2-Patient mit vorausgegangenen Trigeminiissymptomen erfuhr vorübergehend eine Verbesserung der Funktion. Diese Verbesserung verlor sich jedoch nach der Extirpation eines nahegelegenen Trigeminiisneurinoms wieder.

4.7. Weitere Symptome

Bei allen 16 Patienten wurde das Auftreten von Sehstörungen, Tinnitus, Gleichgewichtsstörungen und Schwindel genauer dokumentiert.

Sechs Patienten, welche vor der FSRT alle mindestens zwei der Symptome angaben, erlebten keine Veränderung. Weitere sechs Patienten erfuhren eine Verbesserung, indem sich eines der vor der FSRT angegebenen Symptome bis zum Verschwinden zurückbildete (einmal Sehstörung, einmal Tinnitus, einmal Gleichgewichtsstörung und 3 Mal Schwindel). Während sich die drei erstgenannten Symptome direkt mit der Therapie zurückbildeten, verschwand bei den drei weiteren Patienten der Schwindel erst mit einer Latenzzeit von 14, 30, und 37 Monaten mit einer gleichzeitigen Tumorgrossenregression. Zwei andere Patienten mit Gleichgewichtsstörungen und Schwindel, einer davon zusätzlich mit einer Sehstörung, gaben nach der FSRT keine Symptome mehr an. Ein weiterer Patient, welcher im Vorfeld einen Tinnitus angab, erlitt 26 Monate nach der FSRT zusätzlich Schwindel (nicht assoziiert mit einer Veränderung der Tumorgrosse). Ein letzter Patient zeigte schliesslich bei anhaltenden Gleichgewichtsstörungen ein Verschwinden von Sehstörung und Schwindel, entwickelte jedoch 3 Monate nach der FSRT einen Tinnitus (gleich darauf wurde das VS reseziert). Abbildung 17 gibt einen Überblick über alle angegebenen Symptome.

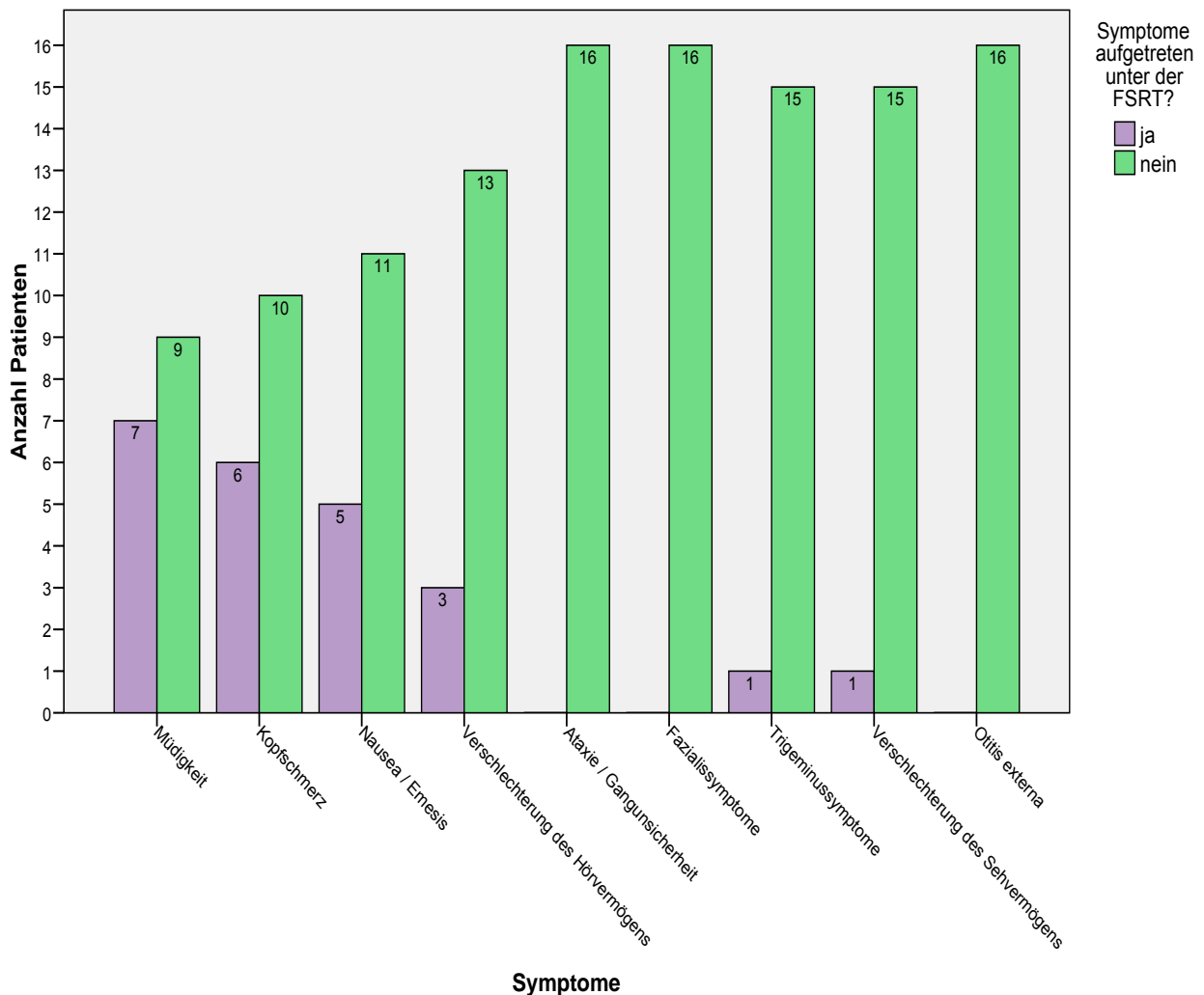
Abbildung 17. Schwindel, Tinnitus, Sehstörung und Gleichgewichtsstörung vor und nach der FSRT



4.8. Akute Nebenwirkungen während der FSRT

Akute Nebenwirkungen der FSRT waren hauptsächlich Müdigkeit (7), Kopfschmerz (6) und Nausea beziehungsweise Emesis (5 Patienten). Drei Patienten gaben eine akute Verschlechterung des Hörvermögens an, welche langfristig auch zu einer Einstufung in eine höhere Klasse nach Gardner-Robertson führte. Eine Patientin entwickelte eine anhaltende Trigemini neuralgie und litt auch vorübergehend (nur unter der FSRT) an Sehstörungen. Abbildung 18 verdeutlicht die Verteilung der aufgetretenen Symptome. Bei fünf Patienten traten überhaupt keine Symptome unter der FSRT auf. Acht Patienten wurde Steroide verabreicht zur Milderung oder Vorbeugung von neurologischen Symptomen. Es zeigten sich keine Erytheme der Kopfhaut und auch eventueller Haarverlust wurde, wie nicht anders zu erwarten, nicht beklagt. Durch die FSRT induzierte Zweitumoren oder maligne Transformationen traten keine auf.

Abbildung 18. Unter der FSRT aufgetretene Symptome (akute Nebenwirkungen)

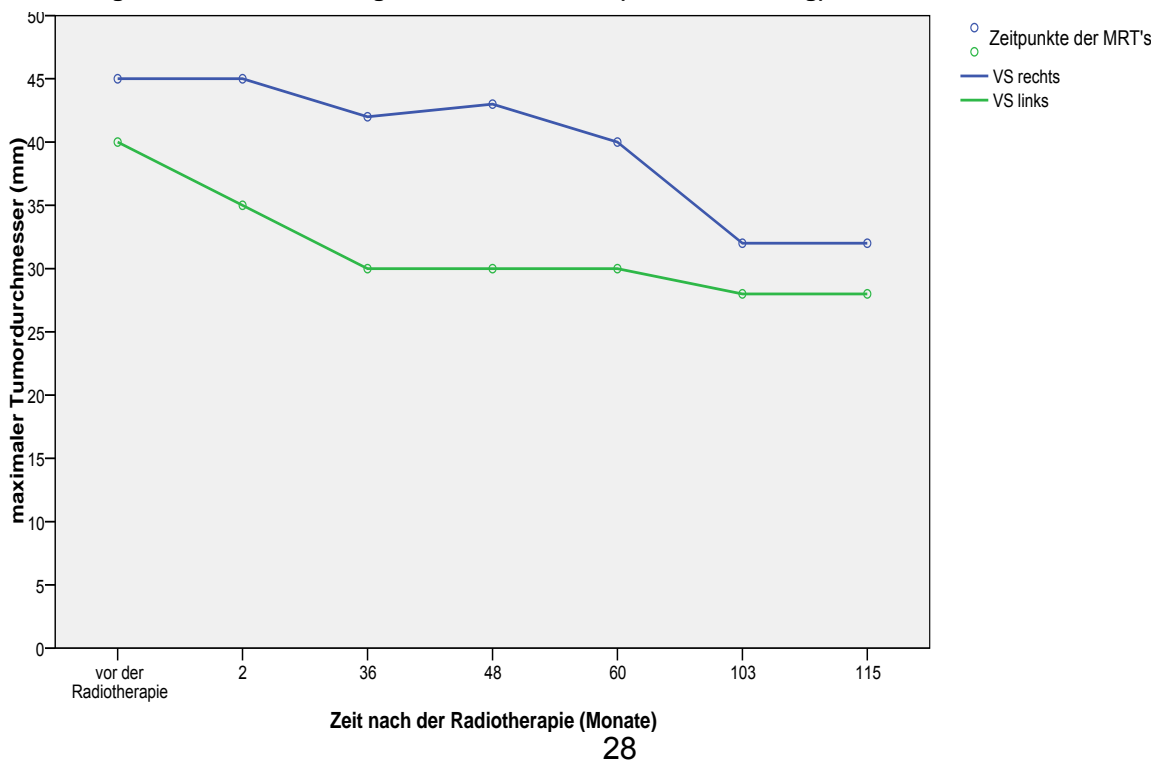


5. FALLBESCHREIBUNG

Dieses Kapitel beschreibt den Krankheitsverlauf einer 36-jährigen Patientin, die 3D-konformal bestrahlt wurde und einen 3D-konformen Boost erhielt. Sie wurde deswegen nicht in die Datenerhebung miteinbezogen. Die zum Zeitpunkt der Radiotherapie (1995) 36-jährige Patientin litt unter beidseits progredienten grossen Vestibularisschwannomen im Rahmen einer NF2. Die Tumore mit den maximal gemessenen Durchmessern von 45 mm (rechts) und 40 mm (links) verursachten eine Reihe von Symptomen wie Hirnstammkompression, okklusiver Hydrozephalus mit Hirndruckzeichen (chronische Papillenstauung, Tonsillentiefstand) und Sehstörungen. Die Patientin litt unter beidseitigem Tinnitus und einer Hörverschlechterung (rechts GSR 2, links GSR 1). Auf der linken Seite war auch der N. facialis betroffen (HBI 2), rechts allerdings nicht (HBI 1). Die Patientin wurde 1995 bestrahlt mit einer Gesamtdosis von 54 Gy in 30 Fraktionen à 1.8 Gy. Die erste Serie (3D-konformale Bestrahlung) wurde mit 20 mal 1.8 Gy (total 36 Gy) mit zwei seitlich opponierenden Feldern verabreicht. Die zweite Serie wurde mit 10 mal 1.8 Gy (total 18 Gy) angegeben. Wegen der Tumorgrosse wurde die Patientin nicht stereotaktisch, sondern in der zweiten Serie mit einem zusätzlichen Vertexfeld bestrahlt.

Das Follow-up umfasst mehr als zehn Jahre (125 Monate). Radiographisch zeigten beide Vestibularisschwannome nach der Radiotherapie ein Ansprechen (siehe Abbildung 19). Das linksseitige VS verminderte seinen maximalen Durchmesser von 40 mm um 12 mm auf 28 mm. Die Tumorschrumpfung erfolgte hauptsächlich in den ersten 3 Jahren nach der Radiotherapie. Das rechte VS hingegen verkleinerte sich in den ersten 4 Jahren nur wenig, darauf folgte jedoch auch eine Phase stärkerer Regression bis zu einem Durchmesser von 32 mm (Rückgang um 13 mm).

Abbildung 19. Verlauf der Tumorgrosse der beiden VS (Fallbeschreibung)



Beide Tumore zeigten radiographisch im ersten Jahr nach der FSRT Hinweise auf eine Gewebnekrose und ein in der Umgebung ausgebildetes Ödem. Ein Tumorstadium fand zu keiner Zeit statt.

Das Gehör auf der rechten Seite blieb 20 Monate konstant (GRS 2), verschlechterte sich dann jedoch auf GSR 3 und später auf GSR 4 (Status nach 115 Monaten Follow-up mittels Audiogrammen). Links verschlechterte sich die Hörfähigkeit wesentlich schneller. Obwohl die Patientin vor der FSRT auf dieser Seite ein praktisch intaktes Gehör hatte (GRS 1), zeigte ein Audiogramm nach 20 Monaten eine Klasse 4 nach Gardner-Robertson und nach 72 Monaten eine definitive Taubheit. Dementsprechend gab die Patientin auch subjektiv eine Hörverschlechterung an.

Die Patientin zeigte beidseitig keinen Verlust ihrer Fazialisfunktion. Weder die während der FSRT angegebenen Parästhesien noch andere Symptome im Bereich des N. trigeminus traten im Verlauf auf. Der Schwindel und die Sehstörungen bildeten sich zurück, die Gleichgewichtsstörung und der Tinnitus blieben bestehen. Unter der FSRT entwickelte die Patientin akute Nebenwirkungen. Die Patientin litt unter Müdigkeit, Kopf- und Nackenschmerzen, Haarausfall im Bereich des Strahlenganges, Parästhesien im Gesicht und Nacken (später während der FSRT auch in den Extremitäten), Sehstörungen (Augenflimmern) und Schwäche in den Extremitäten. Sie entwickelte überdies eine Otitis externa. Wegen einer Progredienz des Hirndruckes wurden ab der zweiten Therapiewoche Steroide eingesetzt, die nötigen Dosissteigerungen führten jedoch zu einem ausgeprägten Cushing-Syndrom. Das Steroid konnte nach Abschluss der Therapie langsam ausgeschlichen werden.

Abschliessend kann man sagen, dass die Tumorkontrolle sowie die Bewahrung der Funktion von N. facialis und N. trigeminus erreicht wurde, die Patientin jedoch ihr Gehör praktisch vollständig verlor.

6. DISKUSSION

Ziel einer fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie eines Vestibularisschwannomes ist immer eine optimale Tumorkontrolle, möglichst unter Bewahrung des Gehörs, dem Funktionserhalt von N.facialis und N.trigeminus und einer geringen Toxizität der Therapie selbst.

Die Mikrochirurgie galt über Jahrzehnte als Goldstandard für die Behandlung von VS. Die exzellenten Tumorkontrollraten (Rezidivrate unter 1% bei kompletter Tumoresektion [30, 31]) gehen jedoch mit der Schädigung von Gehör und Hirnnervenfunktionen einher. Komplikationen wie Liquorlecks und Meningitis sowie eine Mortalitätsrate von bis zu 1.5% zeigen die Schwachpunkte der Mikrochirurgie [27-33].

Die Radiochirurgie zeigt ebenso hohe Tumorkontrollraten von 96 – 100% mit geringeren Schädigungen der Hirnnerven und des Gehörs. Die durch den chirurgischen Zugang verursachten Komplikationen wie Liquorlecks, Meningitis, Hämorrhagien im Kleinhirnbrückenwinkel und Hirnstamminfarkte fallen weg [6, 28, 39-43].

Mit der Entwicklung von hochpräzisen Bestrahlungsgeräten mit leistungsfähiger Hard- und Software ist die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie eine gleichwertige Alternative zur Operation geworden.

Die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie zeigt ein noch niedrigeres Risiko irreversibler Nervenschädigungen durch die Fraktionierung der präzise applizierten Strahlendosis. Die Behandlungsergebnisse der wichtigsten Studien auf diesem Gebiet sind zusammengefasst in Tabelle 5 [42-54]. So zeigen Combs et. al. in einer wesentlich grösseren Studie, dass die FSRT eine sichere und effiziente Behandlung für Vestibularisschwannome bietet [50]. 106 Patienten mit Vestibularisschwannom wurden zwischen 1989 und 2004 in Heidelberg stereotaktisch bestrahlt. Bei einem mittleren Follow-up von 48.5 Monaten (3 – 172) und einer applizierten Gesamtdosis von median 57.6 Gy (median 32 Fraktionen à 1.8 Gy) kann die Studie mit der vorliegenden Arbeit verglichen werden. Combs et. al. berichten über Tumorkontrollraten von 94.3% nach 3 Jahren und 93% nach 5 Jahren. Das alltagsdienliche Hören war nach 5 Jahren noch bei 94% der Patienten erhalten, das Vorliegen von NF2 beeinflusste diese Rate negativ (die Gehörserhaltung bei Ausschluss der Patienten mit NF2 liegt bei 98%, die Gehörserhaltung bei den Patienten mit NF2 allein liegt bei 64%). Die FSRT schädigte in 2.3% den N.facialis und in 3.4% den N.trigeminus. Die in dieser Studie erreichte lokale Tumorkontrolle nach 3 und 5 Jahren von 68.8% liegt bei der Gegenüberstellung mit vergleichbaren Studien (86 – 100%, [42-54]) tiefer. Die berichteten Tumorkontrollraten von 100% zeigen sich jedoch nur bei Studien mit kürzerem Follow-up [44, 46, 48, 49]. So zeigt Williams et. al. in seiner Studie eine Kontrollrate von 100% bei einem Kollektiv von insgesamt 55 Patienten und einer Nachkontrolle von median 21.6 Monaten (12 – 68.4 Monate) [48]. Fuss et. al. berichtet ebenfalls eine Kontrollrate von 100% bei einem medianen Follow-up von 18.5 Monaten (8 – 32) und einem Kollektiv von 54 Patienten [46].

Ausserdem muss auch berücksichtigt werden, dass das in dieser Studie kleine Patientenkollektiv eine weniger gestützte Aussage liefert als die genannten Studien mit überwiegend mehr als 40 Patienten. Auch wurden NF2-Patienten nicht ausgeschlossen. Bei diesen Patienten ist jedoch eine niedrigere Tumorkontrolle zu erwarten. Andrews et. al. zeigt eine Kontrollrate von 67% bei einem mittleren Follow-up von 115 Monaten [43].

Auch eine Unterscheidung zwischen soliden und zystischen Vestibularisschwannomen konnte nicht gemacht werden, da die Dokumentation nicht ausreichend war für eine Einteilung. Es ist jedoch bekannt, das zystische Vestibularisschwannome vermehrt ein vorübergehendes Tumorwachstum zeigen, auf lange Sicht hingegen häufiger eine Tumorregression als solide Tumoren [15].

Tabelle 5. Behandlungsergebnisse nach FSRT bei Vestibularisschwannomen

Autoren & Jahr	Anz. Pat.	Dosis (Gy) Median (Bereich)	Follow-up (Mt.) Median (Bereich)	Tumorgrösse			Prozentsatz	
				Vol (ml) Median (Bereich)	dmT (mm) Median (Bereich)	PTV (ml) Median (Bereich)	Lokale Kontrolle	allt. Hören
Varlotto, et al., 1996	12	54	26.5 (16-44)	10.1 (1.2-18.4)	-	-	100	100
Fuss, et al., 2000	51	57.6	42 (17-131)	5.5 (0.4-32.4)	-	-	95	85
Andrews, et al., 2001	56	50	Mittel 26 (4-49)	Mittel 2.78 (0.38-5.18)	-	-	97 (n=46, nur follow-up ≥ 6mt)	81
Fuss, et al., 2002	8	54	18.5 (8-32)	-	-	2.48 (1.64-16.86)	100	100
Szumacher, et al., 2002	39	50	21.8 (4.4-49.6)	3.3 (0.325-29.2)	20 (9-40)	-	95	68
Williams, 2002	111	25	21.6 (12-88.4)	1.4 (CI: 1.2-1.6)	<30	-	100	70
	14	30	21.6 (12-88.4)	8.1 (CI: 6.9-9.3)	≥30	-	100	100
Meijer, et al., 2003	80	25 (20-25)	Mittel 33 (12-107)	-	Mittel 25 (8-38)	-	94	61
Selch, et al., 2004	48	54	36 (6-74)	2.51 (0.3-19.25)	22 (6-40)	-	100	93
Combs, et al., 2005	106	57.6	48.5 (3-172)	-	-	3.9 (2.7-30.7)	93	94
Chan, et al., 2005	70	54	45.3	2.4 (0.05-21.1)	-	-	98	84*
Maire, et al., 2006	45	51 (45-59.4)	80 (4-227)	-	31 (11-55)	-	86	77.8
Koh, et al., 2007	60	50 (50-52)	31.9 (6.1-107.4)	-	-	4.9 (0.3-49)	96.2	77.3
Horan, et al., 2007	42	50 (33.6-50)	18.6 (3.6-78)	-	21.5 (10-40)	-	96.9	100
-	=	ohne Angabe			dmT	=	durchschnittlicher maximaler Tumordurchmesser	
*	=	durch Patienten selbst eingeschätzt			PTV	=	Planungstumorvolumen	
Follow-up.	=	Nachfolgeuntersuchungen			alltags. Hören	=	alltagsdienliches Hören (Gardner-Robertson Klasse 1 und 2)	
CI	=	Konfidenzintervall (Vertrauensbereich)						

Die in dieser Studie erreichte Bewahrung des Gehörs auf der Seite der Behandlung liegt bei 22.2% nach fünf Jahren. Ein alltagsdienliches Gehör konnte kein Patient behalten. Dies liegt unter dem Durchschnitt von 61 – 91.4% anderer Studien [42-54]. Aber auch hier ist die geringe Patientenzahl limitierend. Die Beurteilung konnte nur anhand von neun Patienten durchgeführt werden, da die anderen bereits ertaubt waren. Zwei Patienten hatten ein alltagsdienliches Gehör, welches sie beide verloren. Die Patienten mit NF2 wurden ebenfalls mit eingeschlossen, die Raten des Hörerhalts werden auch in dieser Gruppe als tiefer eingeschätzt als bei Patienten ohne NF2 (56 – 64%, [45, 50]).

Es war hier kein Zusammenhang nachweisbar zwischen der Verschlechterung des Gehörs und Änderungen der Tumorgrosse. Vermutet wurde auch eine Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und der Verschlechterung des Gehörs, es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang erwiesen werden.

Die Erhaltung der Fazialisfunktion nach fünf Jahren beträgt 76.6% (drei von 16 Patienten erlitten eine Verschlechterung der Funktion in dieser Zeit). In der Literatur werden jedoch teils Erhaltungsraten zwischen 92.8% und 100% berichtet [42-54]. Es muss jedoch angemerkt werden, dass die Klassifikation der Fazialisfunktion nach House-Brackmann nachträglich anhand von knappen Dokumentationen der Untersuchungen stattgefunden hat. Eine vollständige und korrekte Einteilung ist so nur schwer möglich. Im Zweifel wurde der höhere Grad und somit die schlechtere Funktion gewählt. Die Funktion des N.facialis hat für den Patienten grosse Bedeutung. Nach einer chirurgischen Resektion ist ein Ausfall der Fazialisfunktion für 17.9 – 30% der Betroffenen der schwerwiegendste Aspekt, nicht zuletzt weil eine Parese oder Paralyse das äussere Erscheinungsbild verändert [62, 63]. Es sollte folglich in jedem Fall versucht werden, den N.facialis zu schonen.

Als Folgeerscheinung einer akuten Nebenwirkung der FSRT erlitt eine Patientin dauerhaft eine Trigeminusneuralgie. Die Erhaltungsraten der Trigeminusfunktion von 93.8% ist anderen Studien (92 – 99%, [42-54]) entsprechend. Jedes einzelne der weiteren erhobenen Symptome wie Schwindel, Tinnitus, Sehstörung und Gleichgewichtsstörung wurde bei den klinischen Untersuchungen nach der Radiotherapie weniger oft angegeben als vor der Behandlung (insgesamt 12 Symptome weniger) und zeigt eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten.

Auch die Toxizität der fraktionierten stereotaktischen Radiotherapie ist gering. Die akuten Nebenwirkungen waren vorwiegend Grad 1 bis 2 und vorübergehend. Zweittumoren oder maligne Transformationen wurden nicht induziert.

Die ausgeprägteste Schädigung betraf den N.vestibulocochlearis, was zu einer Hörverschlechterung bei drei Patienten führte. Die häufigsten Symptome unter der Radiotherapie waren Müdigkeit, Kopfschmerz und Nausea (Emesis), welche in ähnlichem Ausmass auch von anderen Studien berichtet wurden [49, 53]. Koh et. al. Berichteten über das Auftreten von Müdigkeit bei 45%, Nausea bei 43.3% und Kopfschmerzen bei 20% der behandelten Patienten [53].

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Anzahl aufgetretener Nebenwirkungen und der total applizierten Strahlendosis oder der verschiedenen Fraktionsschemata nachgewiesen werden.

Die geringe Patientenzahl ist eine klare Limitation der vorliegenden Datenauswertung.

Die Aufzeichnungen der am UniversitätsSpital Zürich mit fraktionierter Stereotaktischer Radiotherapie behandelten Patienten mit Vestibularisschwannomen beruhen auf einem Kollektiv von nur 16 Patienten, in welchem Patienten mit Neurofibromatose Typ 2 mit eingeschlossen wurden. Eine statistische Interpretation ist somit schwierig und wenig aussagekräftig.

Ein weiterer Nachteil ist die retrospektive Datenanalyse. Unvollständige oder ungenaue Angaben können ebenfalls zur Verzerrung der Ergebnisse führen. Eine weitere Schwierigkeit in der Interpretation sind die unterschiedlichen Gesamtdosierungen und

Einzelfractionen. Wegen der geringen Patientenzahl ist jedoch eine genauere Unterteilung nach Einzeldosis nicht aussagekräftig und damit nicht sinnvoll.

Fazit

Die fraktionierte stereotaktische Radiotherapie von Vestibularisschwannomenen ist eine etablierte Therapie. Viele Studien belegen eine sehr gute Tumorkontrolle und Erhaltung der Hirnnervenfunktionen [42-54]. Die Therapie wird generell sehr gut toleriert und birgt nicht die Risiken eines invasiven Vorgehens. Auch für NF2-assoziierte Vestibularisschwannome ist die FSRT trotz geringerer Raten der Gehörserhaltung zu empfehlen. Im Gegensatz zu einem chirurgischen Vorgehen mit sofortig möglichem Hörverlust ist der eventuelle Hörverlust nach einer FSRT langsam progredient und ermöglicht eine Vorbereitung auf die potentielle Taubheit.

Sinnvoll ist es diese, hier im Rahmen einer retrospektiven Studie erhobenen, Daten regelmässig zu aktualisieren. Am besten im Rahmen einer prospektiven Studie mit genau vorgegebenen Nachkontrollen. Ist dies nicht möglich sollte in Zukunft ein geregeltes Nachsorgeschema Anwendung finden. Empfohlen werden MRT's alle drei Monate im ersten Jahr nach der Radiotherapie, später alle sechs Monate und ab dem fünften Jahr jährlich. Begleitend sollten dann auch klinische Untersuchungen stattfinden und Audiogramme wenigstens jährlich erhoben werden.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. T Khrais, G Romano, M Sanna: **Nerve origin of vestibular schwannoma: a prospective study.** *J Laryngol Otol* 2008, **122**:128-31.
2. JM Sterkers, J Perre, P Viala, JF Foncin: **The origin of acoustic neuromas.** *Acta Otolaryngol* 1987, **103**:427-31.
3. R Probst, G Grever, H Iro: **Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde**, 2 edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004.
4. GE Valvassori, M Shannon: **Natural history of acoustic neuromas.** *Skull Base Surg* 1991, **1**:165-7.
5. HH Naumann, J Helms, C Herberhold, E Kastenbauer: **Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis.** Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1994.
6. M Tos, S Charabi, J Thomsen: **Clinical experience with vestibular schwannomas: epidemiology, symptomatology, diagnosis, and surgical results.** *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998, **255**:1-6.
7. M Tos, S Charabi, J Thomsen: **Incidence of vestibular schwannomas.** *Laryngoscope* 1999, **109**:736-40.
8. SE Stangerup, P Caye-Thomasen, M Tos, J Thomsen: **The natural history of vestibular schwannoma.** *Otol Neurotol* 2006, **27**:547-52.
9. SG Harner, ER Laws, Jr.: **Clinical findings in patients with acoustic neurinoma.** *Mayo Clin Proc* 1983, **58**:721-8.
10. ME Glasscock, 3rd, JW Hays, LB Minor, DS Haynes, VN Carrasco: **Preservation of hearing in surgery for acoustic neuromas.** *J Neurosurg* 1993, **78**:864-70.
11. C Matthies, M Samii: **Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): clinical presentation.** *Neurosurgery* 1997, **40**:1-9; discussion 9-10.
12. E Myrseth, P Moller, PH Pedersen, FS Vassbotn, T Wentzel-Larsen, M Lund-Johansen: **Vestibular schwannomas: clinical results and quality of life after microsurgery or gamma knife radiosurgery.** *Neurosurgery* 2005, **56**:927-35; discussion 927-35.
13. JM Ryzenman, ML Pensak, JM Tew, Jr.: **Headache: a quality of life analysis in a cohort of 1,657 patients undergoing acoustic neuroma surgery, results from the acoustic neuroma association.** *Laryngoscope* 2005, **115**:703-11.
14. B Wowra, A Muacevic, A Jess-Hempfen, JM Hempel, S Muller-Schunk, JC Tonn: **Outpatient gamma knife surgery for vestibular schwannoma: definition of the therapeutic profile based on a 10-year experience.** *J Neurosurg* 2005, **102 Suppl**:114-8.
15. H Shirato, T Sakamoto, N Takeichi, H Aoyama, K Suzuki, K Kagei, T Nishioka, S Fukuda, Y Sawamura, K Miyasaka: **Fractionated stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma (VS): comparison between cystic-type and solid-type VS.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, **48**:1395-401.
16. CM Luetje: **Spontaneous involution of acoustic tumors.** *Am J Otol* 2000, **21**:393-8.
17. SK Hwang, DG Kim, SH Paek, CY Kim, MK Kim, JG Chi, HW Jung: **Aggressive vestibular schwannomas with postoperative rapid growth: clinicopathological analysis of 15 cases.** *Neurosurgery* 2002, **51**:1381-90; discussion 1390-1.

18. DN Louis, H Ohgaki, OD Wiestler, WK Cavenee, PC Burger, A Jouvett, BW Scheithauer, P Kleihues: **The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system**. *Acta Neuropathol* 2007, **114**:97-109.
19. W Böcker, H Denk, PU Heitz: **Pathologie**. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2004.
20. AE Rubenstein, BR Korf: **Neurofibromatosis. A Handbook for Patients, Families, and Health-Care Professionals**. New York: Thieme Medical Publishers, Inc. (Georg Thieme Verlag, Stuttgart); 1990.
21. MM Abaza, E Makariou, M Armstrong, AK Lalwani: **Growth rate characteristics of acoustic neuromas associated with neurofibromatosis type 2**. *Laryngoscope* 1996, **106**:694-9.
22. DB Welling, MD Packer, LS Chang: **Molecular studies of vestibular schwannomas: a review**. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007, **15**:341-6.
23. S Goutagny, D Bouccara, A Bozorg-Grayeli, O Sterkers, M Kalamarides: **[Neurofibromatosis type 2]**. *Rev Neurol (Paris)* 2007, **163**:765-77.
24. M Wannenmacher, J Debus, F Wenz: **Strahlentherapie**. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2006.
25. N Rasmussen, K Bendtzen, J Thomsen, M Tos: **Antigenicity and protein content of perilymph in acoustic neuroma patients**. *Acta Otolaryngol* 1984, **97**:502-8.
26. EH Waldman, LR Lustig: **Sir Charles Alfred Ballance: contributions to otology and neurotology**. *Otol Neurotol* 2005, **26**:1073-82.
27. CA Ballance: **Some points in the surgery of the brain and its membranes**. *Macmillan and Co* London, 1907.
28. V Darrouzet, J Martel, V Enee, JP Bebear, J Guerin: **Vestibular schwannoma surgery outcomes: our multidisciplinary experience in 400 cases over 17 years**. *Laryngoscope* 2004, **114**:681-8.
29. AC Cardoso, YB Fernandes, R Ramina, G Borges: **Acoustic neuroma (vestibular schwannoma): surgical results on 240 patients operated on dorsal decubitus position**. *Arq Neuropsiquiatr* 2007, **65**:605-9.
30. WB Gormley, LN Sekhar, DC Wright, D Kamerer, D Schessel: **Acoustic neuromas: results of current surgical management**. *Neurosurgery* 1997, **41**:50-8; discussion 58-60.
31. SG Harner, CW Beatty, MJ Ebersold: **Retrosigmoid removal of acoustic neuroma: experience 1978-1988**. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990, **103**:40-5.
32. GH Chee, JM Nedzelski, D Rowed: **Acoustic neuroma surgery: the results of long-term hearing preservation**. *Otol Neurotol* 2003, **24**:672-6.
33. JM Ryzenman, ML Pensak, JM Tew, Jr.: **Facial paralysis and surgical rehabilitation: a quality of life analysis in a cohort of 1,595 patients after acoustic neuroma surgery**. *Otol Neurotol* 2005, **26**:516-21; discussion 521.
34. E Myrseth, PH Pedersen, P Moller, M Lund-Johansen: **Treatment of vestibular schwannomas. Why, when and how?** *Acta Neurochir (Wien)* 2007, **149**:647-60; discussion 660.
35. L Leksell: **A note on the treatment of acoustic tumours**. *Acta Chir Scand* 1971, **137**:763-5.

36. EB Podgorsak, GB Pike, M Pla, A Olivier, L Souhami: **Radiosurgery with photon beams: physical aspects and adequacy of linear accelerators.** *Radiother Oncol* 1990, **17**:349-58.
37. G Luxton, Z Petrovich, G Jozsef, LA Nedzi, ML Apuzzo: **Stereotactic radiosurgery: principles and comparison of treatment methods.** *Neurosurgery* 1993, **32**:241-59; discussion 259.
38. MH Phillips, KJ Stelzer, TW Griffin, MR Mayberg, HR Winn: **Stereotactic radiosurgery: a review and comparison of methods.** *J Clin Oncol* 1994, **12**:1085-99.
39. RL Foote, RJ Coffey, JW Swanson, SG Harner, CW Beatty, RW Kline, LN Stevens, TC Hu: **Stereotactic radiosurgery using the gamma knife for acoustic neuromas.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, **32**:1153-60.
40. D Kondziolka, LD Lunsford, MR McLaughlin, JC Flickinger: **Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas.** *N Engl J Med* 1998, **339**:1426-33.
41. RC Miller, RL Foote, RJ Coffey, DJ Sargent, DA Gorman, PJ Schomberg, RW Kline: **Decrease in cranial nerve complications after radiosurgery for acoustic neuromas: a prospective study of dose and volume.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, **43**:305-11.
42. OW Meijer, WP Vandertop, JC Baayen, BJ Slotman: **Single-fraction vs. fractionated linac-based stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: a single-institution study.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, **56**:1390-6.
43. DW Andrews, O Suarez, HW Goldman, MB Downes, G Bednarz, BW Corn, M Werner-Wasik, J Rosenstock, WJ Curran, Jr.: **Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic schwannomas: comparative observations of 125 patients treated at one institution.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, **50**:1265-78.
44. JM Varlotto, DC Shrieve, E Alexander, 3rd, HM Kooy, PM Black, JS Loeffler: **Fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic neuromas: preliminary results.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996, **36**:141-5.
45. M Fuss, J Debus, F Lohr, P Huber, B Rhein, R Engenhart-Cabillic, M Wannenmacher: **Conventionally fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for acoustic neuromas.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, **48**:1381-7.
46. M Fuss, BJ Salter, A Sadeghi, DG Vollmer, JM Hevezi, TS Herman: **Fractionated stereotactic intensity-modulated radiotherapy (FS-IMRT) for small acoustic neuromas.** *Med Dosim* 2002, **27**:147-54.
47. E Szumacher, ML Schwartz, M Tsao, S Jaywant, E Franssen, CS Wong, R Ramaseshan, AW Lightstone, H Michaels, C Hayter, et al: **Fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of vestibular schwannomas: combined experience of the Toronto-Sunnybrook Regional Cancer Centre and the Princess Margaret Hospital.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, **53**:987-91.
48. JA Williams: **Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, **54**:500-4.

49. MT Selch, A Pedroso, SP Lee, TD Solberg, N Agazaryan, C Cabatan-Awang, AA DeSalles: **Stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic neuromas.** *J Neurosurg* 2004, **101 Suppl 3**:362-72.
50. SE Combs, S Volk, D Schulz-Ertner, PE Huber, C Thilmann, J Debus: **Management of acoustic neuromas with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT): long-term results in 106 patients treated in a single institution.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, **63**:75-81.
51. AW Chan, P Black, RG Ojemann, FG Barker, 2nd, HM Kooy, VV Lopes, MJ McKenna, DC Shrieve, RL Martuza, JS Loeffler: **Stereotactic radiotherapy for vestibular schwannomas: favorable outcome with minimal toxicity.** *Neurosurgery* 2005, **57**:60-70; discussion 60-70.
52. JP Maire, A Huchet, Y Milbeo, V Darrouzet, N Causse, D Celerier, D Liguoro, JP Bebear: **Twenty years' experience in the treatment of acoustic neuromas with fractionated radiotherapy: a review of 45 cases.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, **66**:170-8.
53. ES Koh, BA Millar, C Menard, H Michaels, M Heydarian, S Ladak, S McKinnon, JA Rutka, A Guha, GR Pond, et al: **Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuroma: single-institution experience at The Princess Margaret Hospital.** *Cancer* 2007, **109**:1203-10.
54. G Horan, GA Whitfield, KE Burton, NG Burnet, SJ Jefferies: **Fractionated conformal radiotherapy in vestibular schwannoma: early results from a single centre.** *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007, **19**:517-22.
55. M Werner-Wasik, S Rudoler, PE Preston, WW Hauck, BM Downes, D Leeper, D Andrews, BW Corn, WJ Curran, Jr.: **Immediate side effects of stereotactic radiotherapy and radiosurgery.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, **43**:299-304.
56. EE Smouha, M Yoo, K Mohr, RP Davis: **Conservative management of acoustic neuroma: a meta-analysis and proposed treatment algorithm.** *Laryngoscope* 2005, **115**:450-4.
57. UM Lütolf: **Skriptum Radio-Onkologie.** Zürich: Dept. medizinische Radiologie, Klinik für Radio-Onkologie, UniversitätsSpital Zürich; 2005.
58. G Gardner, JH Robertson: **Hearing preservation in unilateral acoustic neuroma surgery.** *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988, **97**:55-66.
59. JW House, DE Brackmann: **Facial nerve grading system.** *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985, **93**:146-7.
60. BG Baumert, P Egli, S Studer, C Dehing, JB Davis: **Repositioning accuracy of fractionated stereotactic irradiation: assessment of isocentre alignment for different dental fixations by using sequential CT scanning.** *Radiother Oncol* 2005, **74**:61-6.
61. WH Slattery, 3rd, LM Fisher, G Yoon, G Sorensen, M Lev: **Magnetic resonance imaging scanner reliability for measuring changes in vestibular schwannoma size.** *Otol Neurotol* 2003, **24**:666-70; discussion 670-1.
62. JM Ryzenman, ML Pensak, JM Tew, Jr.: **Patient perception of comorbid conditions after acoustic neuroma management: survey results from the acoustic neuroma association.** *Laryngoscope* 2004, **114**:814-20.

63. DA Wiegand, V Fickel: **Acoustic neuroma--the patient's perspective: subjective assessment of symptoms, diagnosis, therapy, and outcome in 541 patients.** *Laryngoscope* 1989, **99**:179-87.

8. DANKSAGUNG

Ich möchte allen, die meine Dissertation ermöglicht und erleichtert haben, herzlich danken.

Besonderen Dank geht an:

- Prof. Dr. Urs Martin Lütolf danke ich herzlich für die Überlassung des Themas
- Dr. Claudia Linsenmeier für die engagierte Betreuung und Unterstützung
- Maria Bösch für die immer herzliche Auskunft und Hilfe.
- Christoph Ackermann für die Hinweise und Führungen.
- Dr. Daniel Thönessen, welcher mich trotz meines ständig expandierenden Büroplatzes freundlich gewähren liess.
- Flurin Mengelt für den geduldigen und kompetenten IT-Support
- Julia Braun für die Überprüfung der Statistik
- Den Mitarbeitern der Radio-Onkologie des UniversitätsSpitals Zürich für Ihre Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft.

9. LEBENSLAUF

SCHÄR FABIA

PERSÖNLICHE ANGABEN:

- Name: Schär
- Vorname: Fabia
- Geburtsdatum: 9. Dezember 1983
- Geburtsort: Zürich
- Staatsangehörigkeit: CH
- Heimatort: Zürich (ZH)
- Zivilstand: ledig

AUSBILDUNG:

2003 -	Universität Zürich, Medizinische Fakultät Vorklinisches Studium abgeschlossen 2005, Staatsexamen voraussichtlich im Jahr 2010	Zürich
1999 – 2003	Kantonsschule Schaffhausen Matura: Ausbildungsprofil N (mathematisch- naturwissenschaftlich)	Schaffhausen
1996 – 1999	Sekundarschule Gelbhausgarten	Schaffhausen
1990 – 1996	Primarschule Steig	Schaffhausen